Lane Medical Library

Ueber das Krankheitsbild der Leukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julio-Maximiliana-Universität zu Würzburg.

Vorgelegt von

JOSEF ISSELS

aus M.Gladbach.

Buchdruckerei H. Kirchhofer, M.Gladbach.

1933.

Meinen lieben Eltern!

Referent: Prof. Dr. Grafe.
Correferent: Prof. Dr. Foerster.

Ueber das Krankheitsbild der Leukämie.

Die Leukämie wurde im Jahre 1845 von Virchow an Hand einiger Sektionen zum ersten Male als besondere Erkrankung erkannt und von der Pyaemie abgetrennt. Wenige Jahre später schon gelang es Vogel, sie auch am Lebenden zu diagnostizieren. Die starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen war es vor allem, auf die die Aerzte aufmerksam wurden und die sie auch als Hauptsymptom der Leukämie ansahen.

Man hielt die Leukämie für ein einziges, umschriebenes Krankheitsbild, aber bald ließ die Mannigfaltigkeit der Fälle und vor allem der verschieden klinische Verlauf darauf schließen, daß dies nicht richtig sein könnte. Die Vermehrung der weißen Blutkörperchen brachte Virchow in Beziehung zu der meist vorhandenen großen Milz und betrachtete diese als Neubildungsstätte der Leukozyten. Als er später das „weiße Blut" auch bei Kranken mit vergrößerten Lymphdrüsen fand, trennte er die lymphatische Leukämie von der lienalen Form ab. Neumann erweiterte 1870 diese Einteilung um eine myeloische Form, da er bei den Sektionen sah, daß bei der Leukämie das Fettmark der Röhrenknochen eine eiterähnliche Umwandlung und Zellwucherungen darbot, und stellte den Satz auf: „Ohne Knochenmarksbeteiligung keine Leukämie". Unter Berücksichtigung dieser pathologisch-anatomischen Befunde wurde die Leukämie für eine Organerkrankung der Milz, der Lymphdrüsen oder des Knochenmarks gehalten.

Ein großer Fortschritt wurde durch Ehrlich ermöglicht, dem es durch seine chemischen Untersuchungen des Blutes gelang, die Lymphozyten mit ihrem basophylem körnchenfreien Protoplasmasaum von den polymorphkernigen Granulozyten streng zu unterscheiden. Er erkannte in den Myelozyten des Knochenmarks die unreifen Vorstufen der polymorphkernigen Leukozyten des kreisenden Blutes und sah deshalb das Knochenmark als die Bildungsstätte der Granulozyten an, während bei der lymphatischen Leukämie es überzeugend hervortrat, daß die Bildung der Lymphozyten in die Lymphdrüsen und das lymphatische Gewebe überhaupt zu verlegen war.

Es gelang ihm zu zeigen, daß die von Virchow aufgestellte lienale Form der Leukämie keine eigene Berechtigung habe. Nur durch Wucherung oder starke Infiltration von Knochenmarkszellen (Granulozyten) oder Lymphozyten sei der Milztumor als reines

Symptom der Leukämie aufzufassen. Ferner stellte Ehrlich die Tatsache fest, daß für die Leukämie nicht die Vermehrung der weißen Blutkörperchen von Bedeutung sei, sondern gekennzeichnet sei sie vielmehr vor allem durch das Auftreten jugendlicher unreifer Formen, und man könne dabei einen gewissen Rückschlag in die embryonalen Blutbildungsverhältnisse feststellen.

Dieser Rückschlag konnte von späteren Forschern bestätigt werden, denn nicht nur im Knochenmark, sondern auch in der Milzt Leber, Unterhautzellgewebe und Bindegewebe konnte eine wiedereintretende Blutbildung festgestellt werden. Kundrat und Walz zeigten in ihren Arbeiten über Lymphadenosen, daß „lymphatische Neubildungen autochthon an Ort und Stelle aus Lymphknoten und Milz, aber auch aus den kleinen Knötchen des sogenannten diffusen lymphatischen Gewebes" entstehen können. Bereits im Jahre 1892 hatte M. B. Schmidt gefunden, daß das myeloische Gewebe weit verbreitet war, und histologische Forschungen am Anfange dieses Jahrhunderts stellen fest, daß unter pathologischen Verhältnissen auch „myeloides Gewebe als myeloide Metaplasie auch außerhalb des Knochenmarks, also autochthon" entstehen könne. Dies stimmte mit der Erfahrung von Meyer, Heinecke, Nägeli überein, die feststellen konnten, daß diese weit verbreitete, abnorme Neubildung von Blutkörperchen, je nachdem es sich um eine lymphatische oder eine myeloische Leukämie handelt, verschiedene Formen darbot. Die Organeinteilung wurde nun verlassen, und Ehrlich sah die Leukämie als eine Erkrankung des ganzen Systems an und unterschied an Stelle einer myelogenen und lymphogenen nunmehr eine myeloide und lymphoide Systemerkrankung.

Diese Auffassung hat sich bis heute gehalten. Es schien berechtigt zu sein, zwischen der lymphatischen und myeloischen Reihe der weißen Blutkörperchen so scharf zu trennen, da bei der „klassischen Leukämie" an der Neubildung immer nur eine dieser Formen beteiligt ist. Ein Uebergang zwischen beiden Formen kommt nicht vor. Jedoch wurde diese Auffassung einigen schwer zu klassifizierenden Fällen nicht ganz gerecht; denn es waren einige beobachtet worden, bei denen neben polymorphkernigen Granulozyten und Myelozyten auch eine große Zahl kleiner lymphzytenähnlicher, rundkerniger Zellen vorhanden war. Nägeli gelang es 1900 durch genaue Farbanalysen und zytologische Studien zu zeigen, daß es sich hierbei nicht um Lymphozyten handele, sondern um eine frühe Vorstufe der Myelozyten, die er als Myeloblasten bezeichnete, und er sagt: „Ich stellte 1900 den Begriff der Myeloblasten als ungranulierte lymphozytenähnliche Zellen des myeloischen Gewebes und die Myoloblastenleukämie als Unterart der Myeloischen auf. Damit konnten jene Beobachtungen eine sichere und histologisch befriedigende Erklärung finden, bei denen lymphatische Follikel unbeteiligt getroffen werden, aber lymphoide (lymphozytenähnliche) Zellen in den Organen wuchern und im Blute auftreten".

Die Vermehrung der weißen Blutkörperchen, die am Anfang für die Aerzte das Hauptsymptom abgab, mußte differential-diagno-

stisch gegenüber einer physiologischen oder auf Grund irgend einer Entzündung entstandenen Leukozytose abgegrenzt werden. Zuerst geschah dies rein chematisch. Alle Leukozytenzahlen über 50000 wurden für leukämisch gehalten, was darunter blieb für eine Leukozytose. Nach Einführung genauer Zählmethoden stellte es sich aber heraus, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen nicht allein maßgebend war für die Diagnose der Leukämie; denn man erlebte Fälle von klinisch einwandfreien Leukämien, wo die Zahl der weißen Blutkörperchen kaum erhöht war, und Fälle von reiner Leukozytose — besonders bei Infektionskrankheiten — bei denen die Leukozytenzahlen manchmal über 100000 ergaben.

Wir wissen heute, daß die Aehnlichkeit zwischen der Leukämie und einer Leukozytose sehr groß sein kann. Man kann bei letzterer ebenfalls 2 Formen unterscheiden: eine polymorphkernige — meist bei akuten Infektionskrankheiten und Reizungen des Knochenmarks — und eine lymphatische — meist bei Halsentzündungen und chronischen Infektionen. Auch unterscheidet man bei ihnen chronische und akute Formen.

Die Unterscheidung zwischen Leukämie und Leukozytose gründet sich darauf, daß die Leukozytose nur vorübergehender Art ist und zum normalen Blutbild wieder zurückkehrt, wenn die Ursache beseitigt ist, während bei der Leukämie die Vermehrung der weißen Blutkörperchen fortbestehen bleibt, ja noch bedeutender wird, bis sie schließlich zum Tode führt. Ferner sind bei ersterer nur die reifen Formen des betreffenden Systems im Blute vermehrt, während bei der Leukämie unreife Formen, wie Myelozyten und Myeloblasten zu finden sind. Dieser letzte Unterschied, den Ehrlich vertritt, läßt sich jedoch heute nicht mehr halten, da man bei den polymorphkernigen Leukozytosen in den letzten Jahren des öfteren jugendliche Formen wie stabkernige und Myelozyten gefunden hat, ein Befund, den Arneth als Linksverschiebung des weißen Blutbildes anspricht.

Größere Schwierigkeiten bereitet noch die Unterscheidung einer lymphatischen Leukämie von einer gleichartigen Leukozytose, da bei beiden Fällen die kleinen Lymphozyten oft das Bild beherrschen. Nach F. Müller und Brogsitter kann man im Blutpräparat diese heilbare, akute lymphatische Hyperleukozytose nicht von der akuten zum Tode führenden lymphatischen Leukämie unterscheiden.

Es sind in der Literatur zweifellos Fälle bekannt, die nach ihren klinischen Symptomen und nach ihrem Blutbilde von einer echten lymphatischen Leukämie nicht zu unterscheiden waren (Pfeifferches Drüsenfieber) und doch nach Aufhören der Ursache wieder zur Norm zurückkehrten; wenn sie aber zum Exitus kamen, vielleicht durch die Schwere der Infektion, dann konnte man histologisch-anatomisch nicht unterscheiden, ob es sich um eine unheilbare lymphatische Leukämie oder um eine heilbare Leukozytose gehandelt hatte. Darum wirft F. Müller die Frage auf: „Ist es richtig, daß jede Leukämie zum Tode führt; oder dürfen wir sonst nur jene Fälle zur Leukämie rechnen, welche einer Heilung nicht zugänglich sind?".

Der strenge Dualismus zwischen der myeloiden und lymphoiden Form der Zellwucherung, den Ehrlich aufstellte, ist durch die späteren Erfahrungen über Leukämien, vor allem auch durch die Oxydasereaktion, die eine genaue Unterscheidung zwischen Granulozyten und Lymphozyten mitsamt ihren Jugendformen leicht ermöglichte, sicher als berechtigt anzusehen, und Nägeli, Pappenheim und andere bedeutende Hämatologen haben sich dieser Auffassung auch angeschlossen.

Wenn auch diese dualistische Auffassung Ehrlichs für die typischen und vollentwickelten Leukämien noch heute allgemein anerkannt wird, so lassen doch die neuesten Forschungen über die Herkunft der Leukozyten und die Untersuchungen über der Leukämie verwandte Blutkrankheiten leicht Zweifel an dieser Auffassung aufsteigen. Bei der Anämia pseudoleukämica infantum und vor allem bei den Hyperleukozytosen, die sich an die Polyzythaemia rubra anschließen, fand man die weißen Blutkörperchen beider Systeme vermehrt. Ebenfalls weiß man heute sicher, daß sich bei manchen Entzündungen an der Reaktion sowohl Lymphozyten wie auch polymorphkernige gleichzeitig beteiligen. Auch Saxer hat bei der embryonalen Blutbildung eine Stammzelle beschrieben, aus der sich alle Arten der weißen und auch rote Blutkörperchen entwickeln. Märchand und Herzog nehmen auf Grund ihrer Arbeiten von den Adventitiazellen das Gleiche an, auch für das ganze spätere Leben hindurch.

Aehnliche Resultate fanden Möllendorf, Maximow, Stieve. „Können wir angesichts dieser neuen Forschungen wirklich noch die Anschauung von Ehrlich aufrecht erhalten, daß es sich bei den zwei Formen der Leukämie in der Tat um die krankhafte Hyperplasie eines bestimmten blutbildenden Systems handelt? Liegt hier nicht vielmehr eine Veränderung der zellulären Reaktion des ganzen Körpers, einschließlich seiner Blutgefäße und seines Mesenchyms vor und nicht so sehr eine metastasierende Neubildung einer bestimmten Gewebsart? Angesichts dieser Ueberlegung empfiehlt es sich, wohl nicht mehr von lymphatischer und myeloider Leukämie zu sprechen, sondern vielmehr von einer Leukämie mit myeloidem oder lymphatischem Blutbild" (F. Müller).

Je größer die Klarheit über die morphologischen Bestandteile des Blutbildes wurde, und je tiefer man in das Wesen der Leukämie eindrang umsomehr forderte die Frage der Aetiologie ihre Beantwortung, gedrängt durch die so schlechten Erfolge der rein symptomatischen Therapie und vor allem durch die große Mortalität der Krankheit. Wie bei allen ätiologisch unklaren Leiden hat man auch bei den Leukämien zuerst prädisponierende Momente angeschuldigt wie Lues, Malaria, schlechte Wohnungen usw., für die aber ein Beweis nicht anzutreten war. Schon früh bildeten sich Anschauungen und Hypothesen heraus, die die wahre Ursache der Leukämie zu erklären suchten.

Der septische Verlauf der akuten Leukämien und vor allem die vielen Mikroorganismen, die man im Blute Leukämischer gefun-

den hatte, ließen schon in frühester Zeit an eine Infektion denken. Bald jedoch wurde diese Anschauung sehr angegriffen, denn man stellte fest, daß es sich bei diesen Fällen meist um sekundäre Verunreinigungen oder um Kombination von Leukämie mit septischen Prozessen gehandelt hatte — letzteres besonders häufig bei akuter Leukämie. Als sich auch nicht die vielen Erreger, so auch die Hämamöben Löwit, die man gefunden zu haben glaubte, als große Täuschung erwiesen wie dies von Türk klar gezeigt wurde, da wurde sie allgemein abgelehnt.

Durch die Resultate der modernen Bakterienforschung und durch das exaktere Arbeiten, — wodurch man Einwendungen betreffs Verunreinigungen ausschließen konnte, trat sie wieder mit in den Vordergrund und ist von einzelnen Forschern bis heute noch nicht verlassen. So fand 1931 Edelmann bei einem Falle von Myeloblasten-Leukämie nach ganz besonderer Färbebehandlung einen Mikroorganismus, der ein längliches, in der Mitte abgeschnürtes und an beiden Enden verdicktes, bewegliches Stäbchen darstellte, das er weiter züchten konnte.

Die Feststellung einer Verschlechterung im Befinden eines Leukämiekranken nach unzureichender Röntgenbestrahlung ließen Kirk und Erbsen auf den Gedanken kommen, daß, wenn die Leukämie eine Infektionskrankheit sei, durch den Strahlenreiz eine Virulenzerhöhung eingetreten sein könnte. In den Züchtungsversuchen mit bestrahlten Kulturen konnten sie unter ganz bestimmten Bedingungen aus zwei verschiedenen Leukämiefällen ein gleiches Virus züchten. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies es sich als ein grammpositives Gebilde von nierenförmiger Gestalt, welches sich auf Kulturen übertragen ließ. Ferner fanden sie, daß ohne Röntgenbestrahlung nie Wachstum eintrat.

Schon früh hat man versucht die menschliche Leukämie auf Tiere zu übertragen. Mosler und Bollinger stellten die ersten Versuche an; es gelang ihnen aber nicht, sie auf Affen zu übertragen. Die ersten positiven Erfolge erzielten Weil und Clerc, die beide Leukämiearten auf Hunde übertragen konnten. Dies konnte in elf Fällen von With bestätigt werden.

Erhebliches Aufsehen erregten Ellermann und Bang mit ihren Hühnerleukämien, die sie in mehreren Generationen übertragen konnten. Im Huhn hatte man für diese Versuche ein sehr empfindliches Objekt gefunden, und die guten Resultate ermunterten zu weiteren Arbeiten. Sie zeigten damals schon, daß diese Uebertragung sowohl durch das Blut als auch durch Organextrakte möglich war, und vor allem stellten sie fest, daß auch sicher zellfreie Organextrakte infizierend wirken konnten. Das gleiche fand auch Schmeisser, dem es ebenfalls gelang, einen Fall von spontaner Hühnerleukämie zu übertragen. Man hat festgestellt, daß die Leukämie der Hühner in den letzten Jahren bedeutend zugenommen hat.

Die neuesten Forschungen über Hühnerleukämie wurden von Furth, Clerc und Stubbs im letzten Jahre angestellt und brachten

folgendes Ergebnis. Sie sehen die Hühnerleukämie als eine Infektionskrankheit an. Ihr Ueberträger ist ein ultravisibles Virus und zwar für die lymphatische und myeloische je ein spezifisches. Durch Transfusion leukämischen Blutes auf Hühner und andere Vögel, durch Uebertragungen von infizierten Hühnerblut auf andere Stämme bis zu zechs Passagen und durch andere Versuche fanden sie, daß das Virus gegen Einfrieren, Austrocknen und gegen Behandlung mit destiliertem Wasser resistent sei. Bei fortgesetzter Tierpassage nimmt seine Virulenz zu. Jüngere Hühner sind leichter empfänglich als ältere. Infektiös waren Organsuspensionen, Heparinblut und Berkefeld-Filtrate der kranken Organe. Die Ueberimpfung mit Blut waren am häufigsten positiv ausgefallen, und Furth vermutet, daß die leukämischen Zellen selbst — weil in ihnen das Virus ist — infektiös seien.

Als die geeigneteste Tiergattung zur experimentellen Erforschung der Streptokokkeninfektionen haben sich in den letzten Jahren die Nager und unter ihnen wieder die weißen Mäuse erwiesen, und die Uebertragungsversuche mit dem aus Leukämieblut gefundenen Streptokokkenvirus haben bemerkenswerte Ergebnisse geliefert. Bisher war es nur Snijders gelungen, eine Leukämie auf Meerschweinchen zu übertragen und weiterzuimpfen. Richter, Maurice und Dowell gelang es 1929, auf einen Inzuchtstamm von weißen Mäusen die Leukämie zu übertragen und durch mehrere Tierpassagen mit Erfolg durchzuschicken. Stets konnten sie in ausgeprägtem Maße ein leukämisches Bild erzielen. Das gleiche gelang Krebs und Wagner mit Transplantationsversuchen nach vorangegangener Bestrahlung Furth gelang die Uebertragung durch Heparinblut oder Lymphdrüsenemulsion in drei Stämmen, wobei sie bei einem Stamm in 8 Passagen möglich war.

Nach Ansicht von von Sternberg, Lüdke, Jagic und Schiffer sind nur die akuten Leukämien Infektionskrankheiten, da man immer bei ihnen Streptokokken und Staphylokokken im Blute findet. Sie halten im Gegensatz zu Nägeli die Streptokokkensepsis für das Primäre und besonders Sternberg tritt dafür ein, die akuten Formen überhaupt aus der Gruppe der Leukämien ganz zu streichen.

Die neueste Ansicht über die Hypothese einer Infektion fast Hülse ungefähr so zusammen: „Die leukämische Reaktion bei Infektionskrankheiten und die sog. akute Leukämie sind als gleichsinnige Veränderungen aufzufassen. Der verschiedene Ausgang wird darauf zurück geführt, daß eine vorwiegend leukämische Reaktion immunbiologisch minderwertig ist und daher zur Ueberwindung des Effektes nicht ausreicht. Es entwickelt sich dann der nicht rückbildungsfähige Dauerzustand einer Leukämie. Die akute wird als die akute Form der echten chronischen Leukämie angesehen. Die leukämische Reaktion ist durch die geringe Entwicklungstendenz der gewucherten Zellen charakterisiert. Hierfür muß neben der Reaktionsbereitschaft des Gefäßbindegewebsystems eine gewisse Spezifität des Erregers oder eine besondere Eigenart des Toxins mit angeschuldigt werden. Dann wie der Einfluß interkurrierender

Infektionskrankheiten auf die Leukämie zeigt können andere Reize bei gleicher Reaktionsbereitschaft die Entwicklung der Zellen weitertreiben. Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß für die Entstehung der „leukämischen Reaktion" eine spezifische Abstimmung des Virus zu dem blutbildenden Gewebe im Sinne einer Allergie eine Rolle spielt".

Ein Wort zur Tumorauffassung der Leukämien, die von den Autoren Benda, Babes, Banti und Ribbert vertreten wird, die die krankhaften Neubildungsherde als Metastasen und die Leukämiezellen als Tumorzellen ansprechen. Gegen diese Auffassung, daß die Leukämie eine hyperplastische Wucherung des leukozytenbereitenden Systems sei kann man ernste Bedenken haben; denn bei der Hyperplasie unterscheiden sich die Tochterzellen von den Mutterzellen weder morphologisch noch funktionell. Bei der Leukämie dagegen finden sich atypische Zellformen sowohl in den Infiltraten als auch im peripheren Blut. Es bestehen also bei der Leukämie deutliche morphologische Abweichungen wie auch funktionelle Veränderungen, die sich darin äußern, daß der Leukämische sekundären Infektionen besonders leicht zum Opfer fällt (Lignac). Auch die lange Dauer der Erkrankung und die eminente Verallgemeinerung der Infiltrate, zwei Gründe, die bei einem malignem Tumor sehr unwahrscheinlich sind, sprechen stark dagegen.

Auch Nägeli, Fabian und Domarus haben lebhaften Widerspruch dagegen erhoben, die Leukämien in die Rubrik der Neubildungen, also der Blastome einzureihen und führten an, daß die Metastasen bei bösartigen Tumoren nur hier und dort isoliert im fremden Gewebe auftraten, während es sich bei der Leukämie um eine systematische Ausbreitung des Krankheitsprozesses handele.

Wenn dieser Einwand auch, auf die Karzinome angewandt, richtig ist, so kennen wir doch auch Wucherungen, die sich auf eine bestimmte Gewebsart beschränken und oft mit einer Ueberschwemmung des Blutes mit weißen Blutkörperchen, also einem leukämischen Blutbilde, einhergehen. Es sind dies die Lymphosarkome von Kundrat, das Lymphosarkom von Paltauf, die mutiplen Myeloblastome, die Lymphozytenblastome und das Chlorom. Auch die sonstigen Charaktereigenschaften der Leukämie lassen sich hiermit in Einklang bringen. Ihr unaufhörlich fortschreitender Verlauf, ihre hohen Harnsäurenwerte, ihr fieberhafter Verlauf, die entzündlichen Komplikationen, die Steigerung des Grundumsatzes, alles Symptome, die man auch bei den Blastomen vorfindet. Denkt man an die Entstehung des Teerkrebses oder des Röntgenkarzinoms, oft zurückzuführen auf langanhaltende Reizwirkungen, und nicht zuletzt an die Versuche von Thomsen und Olaf, die bei Behandlung des Knochenmarkes (Hühnertibia) Krankheitsbilder erzeugen konnten, die alle Uebergänge von diffusen Hyperplasien zu tumorähnlichen, sarkomartigen Wucherungen zeigten und pathologisch-antomisch ganz dem Bilde einer spontanen Hühnermyelose entsprachen, so wäre es vielleicht doch möglich, daß solche Reizwirkungen auf die blutbildenden Organe schließlich „zu einer

irreversiblen, blastomähnlichen Hyperplasie des ganzen Systems führen könnten. Dies könnte dann ähnlich wie beim Krebs sein, daß es also zu einer malignen Wucherung, nur einer einzigen bestimmten Zellart kommt, welche dann gewissermaßen malignen Charakter annimmt, d. h. in eine bösartige Wucherung und Zellvermehrung verfällt" (F. Müller). Hierfür spricht auch, daß bei den chronischen Leukämien immer nur eine einzige Art bei der krankhaften Wucherung beteiligt ist, so einmal die Granulozyten einmal die Lymphozyten oder die großen Monozyten oder Histiozyten.

Ueber beide Theorien, die Leukämie als Infektionskrankheit oder als Tumor aufzufassen, hat Nägeli sich folgendermaßen geäußert: „Selten ist es gewiß, daß gerade die Leukämien als maligne Tumoren angesprochen werden, die wegen ihres akuten Verlaufes, des Fiebers und der septischen Erscheinungen von anderer Seite wieder als akute Infektionskrankheit mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit erklärt werden. Beide Ansichten sind unhaltbar, und gegen beide habe ich stets Front gemacht und sie in entschiedener Weise stets abgelehnt. Was bedeutet klinischer Eindruck gegenüber histologischer Basis, die keinerlei Entzündung des Stromas, sondern eine Zellhyperplasie eines Zellsystems auf vorgeschriebenen Wegen aufdeckt".

Der Zusammenhang zwischen Leukämie und Trauma steht heute noch vollkommen offen; Mosler und Ebstein haben diese Frage eingehend erörtert, die für die gutachtliche Tätigkeit von großer Wichtigkeit ist. Selbstverständlich kommen nur Traumen in Betracht, die die Milz treffen und deren Folgen so im zeitlichen Zusammenhange mit dem Trauma stehen, wie es die klinische Erfahrung für möglich hält. Es ist erstaunlich, wie oft man in den Anamnesen ein solches vorfindet, aber man muß berücksichtigen, daß in der heutigen Zeit größte Skepsis und Kritik am Platze sind.

Da wir noch zu wenig über die Bedingungen wissen, unter denen eine Lekämie entsteht oder sich verschlimmert so können wir, obwohl es unwahrscheinlich ist, doch manchmal nicht die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges ableugnen. Ein solcher ist als wahrscheinlich anzunehmen, wenn keine Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß vor dem Unfall die Erkrankung schon bestanden hat.

Die Grundlage zu einer neuen Hypothese schuf Ziegler, der einem ganz anderen Wege folgend, annahm, daß sich das myeloische und lymphatische Gewebe in einem zellulären Gleichgewichte befände. Durch Beschädigung oder Zerstörung des lymphatischen Gewebes z. B., gewänne das myeloische die Oberhand und würde sich an Stelle des lymphatischen setzen. Also Schädigung des einen führen zur Hyperplasie des anderen Systems. Als es sich aber später zeigte, daß sich eine solche Schädigung des lymphatischen Gewebes in dem Vorstadium der Myelose, und entsprechend umgekehrt für die Lymphadenose, fehlte, da konnte sich die Ziegler'sche Annahme nicht länger halten.

Den Grundgedanken dieser Auffassung griff Nägeli auf und verwertete ihn für seine neue Theorie: Die Leukämie sei eine Korrelationsstörung, bedingt durch Anomalien der Funktion innersekretorischer Organe. Er weist einerseits auf die Abwechslung zwischen einem stärkeren Wachstum des myeloischen Systems in der Embryonalzeit, des lymphatischen Systems in der Jugend, andererseits wieder auf den Rückgang der Lymphozytose in der Pubertät, einer Zeit neuer innersekretorischer Organwirkung hin. Da man sich aber nicht vorstellen kann, daß ein so regellos über den ganzen Körper verteiltes Gewebe, wie das hämatopoetische, durch nervöse Bahnen reguliert werden kann, zumal zum Knochenmark selbst keine Nervenfasern hinführen, wäre es nur möglich anzunehmen, daß es chemisch-hormonale Reize sind, die die Entwicklung der lymphatischen und myeloischen Zellen regulieren. Er sieht das Wesen der Leukämie nicht in dem Ausfall eines Drüsenhormons, sondern in einer „Disharmonie der innersekretorischer Regulationen", die sowohl durch innere als auch durch äußere Momente verursacht werden kann. Hierfür spricht auch die Beobachtung Curschmanns, der an drei Fällen durch forcierte Entfettungskuren, besonders mit Thyreoidin, akute und chronische Leukämien gelegentlich auftreten sah. Er glaubt, daß es hormonale, durch die forcierte Therapie hervorgerufene Störungen seien, die in diesen Fällen den Ausbruch der Leukämie begünstigt hätten. Ferner können die enormen Veränderungen bei der Leukämie gegenüber dem normalen Blute, besonders in biochemischer Hinsicht, als weitere Stütze der Nägelis'chen Theorie angesehen werden. Er schreibt selbst: „Ich bin überzeugt, daß diese Grundauffassung über das Wesen der Vegetationsstörungen viel Richtiges enthält und uns die oft schrankenlose Wucherung im ganzen Körper sehr gut begreiflich macht, über deren Umfang wir ja immer wieder in Erstaunen geraten. So erscheinen auch die Leukämien nicht als etwas Fremdes und Neues, was sie weder nach hämatologischen, noch nach histologischen Gesichtspunkten sind, sondern als entgültige irreparable Regulationsstörungen, führen daher ausnahmslos zum Tode".

Auf die nahen Beziehungen zwischen Leukämie und Hyperleukozytose wurde in differentialdiagnostischer Hinsicht schon oben hingewiesen, aber auch in ätiologischer Hinsicht versuchte man, durch diese verwandten Züge verleitet, hierdurch einer Erklärung näher zu kommen. Bei einem lokalen Infektionsherd ist nicht nur das bedrohte Gewebe als positiv chemotaktisch anzusehen, weil der Körper an Ort und Stelle eine große Menge von Leukozyten ansammelt, sondern es geht von ihm noch ein bestimmter Reiz aus, der wahrscheinlich durch die Zerfallsprodukte des zerstörten Gewebes einerseits und von den abgestorbenen Leukozyten andererseits ausgeht, der seinen Einfluß auf die blutbildenden Gewebe ausübt und zu einer bedeutenden Zunahme der weißen Blutkörperchen im kreisenden Blut des ganzen Körpers führt. Eine Tatsache, die wir beim einfachen Blutausstrich (Fingerbeere) nachweisen können. Müller wirft nun die Frage auf, „können wir etwa auch bei der Leukämie anneh-

men, daß ein solcher Neubildungsreiz auf die Bildungsstätten der weißen Blutkörperchen einwirkt und ihre exzessive Vermehrung erzeugt?" Die Untersuchung über die Harnsäureausscheidung bringt uns hier weiter. Diese ist bei allen Arten von Leukämien stark gesteigert, und es ist möglich, sie mit dem Untergang der weißen Blutkörperchen in Einklang zu bringen, wenn wir in der Höhe der Ausscheidung nicht sogar einen Maßstab für deren Zerfall erblicken wollen. Ob dieser Untergang nun eine Folge der vorangehenden Vermehrung der Weißen ist, da sie teils unfertig, teils unentwickelt ins Blut kommen, oder ob es nicht wahrscheinlicher ist, wie Müller annimmt, „daß dieser Untergang der weißen Blutkörperchen, also der vermehrte Abbau, der primäre Vorgang ist, und daß dessen Zerfallsprodukte, wie oben dargetan, als Reiz auf die Blutbildungsstätte einwirken," ist noch nicht völlig geklärt.

Eine Stütze für diese Ansicht könnten all diese Fälle sein, bei denen man Jahre vorher, ehe man eine Leukämie feststellen konnte, schon eine erhöhte Harnsäureausscheidung fand, ein Symptom, das man dann als Harnsaure-Diathese bezeichnete. Müller glaubt, diese Fälle so deuten zu können, „daß schon jahrelang ein vermehrtes Zugrundegehen von Leukozyten vorlag und die Veranlassung abgab zu der konstatierten Steigerung der Harsäureausscheidung. Dieses vermehrte Zugrundegehen von Leukozyten kann als Dauerreiz auf die Neubildung eingewirkt, und schließlich zur Leukämie geführt haben".

Diese Auffassungen und Erörterungen beziehen sich meist nur auf die voll ausgebildeten klassischen Leukämiefälle der myeloischen oder lymphatischen Form. Es würde zu weit führen, auf all die Abarten, Uebergangsformen und der Leukämie verwandten Formen über die selbst die Hämatologen sich noch nicht einig sind, in welche Rubrik sie sie einführen sollen, einzugehen. Doch ist es wohl erwähnenswert zu sagen, daß auch bei diesen Formen Beziehungen bestehen und Parallelen zu ziehen sind zwischen ihnen und der Leukopenie. Man denke nur an die Lymphopenie bei der Lymphosakomatose oder an die Leukopemie des Granuloms oder der Granulozytose. Wir sehen, daß die Beantwortung der Aetiologiefrage von den einzelnen Forschern in verschiedenster Weise zu lösen versucht worden ist, und verschieden Hypothesen hervorgebracht hat. Eine Wertung einer der vielen Auffassungen ist heute noch unmöglich, und es muß den kommenden Forschungen überlassen werden, zu zeigen, welche von ihnen die Richtige ist.

Die Leukämien gehören zu den seltenen Krankheiten, die selbst in großen Spitälern nicht zu den alltäglichen Erscheinungen zählen. Die erste Statistik, die von Limbach aufstellte, zählte z. B. in Wien auf 10000 Spitalkranke 3,5 Patienten mit Leukämie. Eichhorst in Zürich und ebenso Dock in Amerika fanden höhere Zahlen etwa 1%. Nach Morawitz kommen in Straßburg und Heidelberg auf 1000 Patienten etwa 1—2 Leukämiker, während in Greifswald in zwei Jahren auf 3000 Kranke 4 Leukämiker gefunden wurden. Im allgemeinen kann man sagen, daß Männer leichter erkranken als Frauen. Am häufigsten werden von ihr Personen in mittleren Lebensjahren zwischen 30—50 Jahren befallen, doch sind in der Literatur Fälle bis ins höchste Alter bekannt.

Die Leukämie ist überall verbreitet. Sie tritt meist sporadisch auf und ein endemisches Vorkommen wird in der Literatur zwar angegeben, ist aber nicht sicher gestellt. Ob eine hereditäre Disposition besteht, ist noch zweifelhaft, obwohl in der Kasuistik der Leukämie 33 Fälle beschrieben worden sind (Petri, Svend), die auf familiäres Vorkommen schließen lassen. Vercelloti und Schereschewsky berichten über je einen Fall, bei denen 2 Geschwister an lymphatischer Leukämie erkrankten, und Ricitelli sah einen Fall, wo Vater und zwei Töchter an lymphatischer Leukämie erkrankten. Interessant hierfür ist auch der von Ringeler beobachtete Fall einer Frühgeburt im 7. Monat, bei der er eine ausgesprochene myeloische Leukämie mit stark ausgeprägten Zellwucherungen in Leber, Milz, Herz, Nieren, Lunge, Haut und Lymphdrüsen feststellen konnte. Die Blutbildungsherde bestanden fast nur aus unreifen Blutzellen der myeloischen Reihe.

Die Leukämien verlaufen in akuten und chronischen Formen, wobei die ersteren hauptsächlich bei Kindern und jungen Leuten, die letzteren fast ausschließlich bei alten Leuten beobachtet werden. Ueber die Dauer der Erkrankung etwas zu sagen ist schwer; sie ist meist von der Schwere eines jeden einzelnen Falles abhängig. Die akuten Fälle, meist bösartig, verlaufen fast immer in wenigen Wochen oder Monaten letal, während die chronischen Formen bei alten Leuten oft so gutartig sind, daß diese trotz vieljähriger Dauer der Leukämie, meist erst im hohen Alter an interkurrenter Krankheit sterben.

Wenn wir auch die klassischen Leukämien in eine myeloische und lymphatische Form einteilen, so sehen wir doch, daß beide Formen der Leukämie im klinischen Krankheitsbilde große Aehnlichkeit besitzen. Deshalb sollen, bevor die einzelnen Formen getrennt besprochen werden, die gemeinschaftlichen Symptome, die der myeloischen und auch der lymphatischen Leukämie zukommen, zuerst erwähnt werden.

Bereits im Jahre 1852 hatte Scherer eine Steigerung der Harnsäureausscheidung im Urin feststellen können. Durch spätere Untersuchungen mit verfeinerten Methoden und bei purinfreier Kost durch Magnus Levy konnte dies bestätigt werden. Normalerweise beträgt die Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost 0,25—0,3 g.

Bei akuten Fällen ist stets eine bedeutende Steigerung vorhanden, (Levy 8,37 g.) während bei den chronischen Fällen die myeloischen Formen Steigerungen von 2—4 g. aufweisen und die lymphatischen sich meist an der oberen Grenze des normalen Wertes halten. Röntgenbestrahlung verursacht eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung, die nach Warschawskaja bei den myeloischen Formen viel schneller einsetzt.

Horbaczeswski hat nachgewiesen, daß die Harnsäure aus Abbauprodukten der Zellkerne entsteht und daß eine Steigerung derselben namentlich von einem stärkeren Zugrundegehen der Leukozyten abhängt, wie er es z. B. im Lösungsstadium der Pneumonie fand. Nach Untersuchungen von Jugenberg und Warschawskaja fallen der Anstieg der Harnsäureausscheidung mit der Senkung der Leukozytenzahl nach Bestrahlungen zusammen. Hieraus und aus der Tatsache, daß bei Leukämie die Harnsäureausscheidung um das vielfache der Norm steigt, können wir den Schluß ziehen, daß sie durch eine vermehrte Zerstörung der weißen Blutkörperchen bedingt sein muß, deren Größe aus der 24stündigen Harnsäuremenge bei purinfreier Kost direkt abgeschätzt werden kann.

Wenn wir bisher die Höhe der Harnsäureausscheidung nach Müller als Indikator für die ungefähre Zahl der zugrundegegangenen Leukozyten ansahen, so läßt sich dies nicht mehr aufrecht erhalten, denn nach Colvery muß der Abbau der Nucleinsäuren im menschlichen Organismus nicht unbedingt bis zur Harnsäure und den freien Purinen führen. Er fand in dem Harn von Leukämischen in den Tagen nach einer Röntgenbestrahlung und den damit verbundenen rapidem Rückgang der weißen Blutkörperchen eine Inositurie mit 5—10facher Vermehrung des Normalwertes. Dieses Inosit, ein isoliertes Nucleosid, mußte aus den zerfallenen Leukozyten stammen, da weder Polyurie, noch übermäßiger Fleischgenuß als Ursache der Inositurie in Betracht kamen.

Jugenberg führt die Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei ganz schweren Fällen auf starke Veränderungen der Nieren zurück und eine dadurch bedingte, erleichterte Durchlässigkeit für Harnsäure. Man kann dagegen einwenden, daß durch den erhöhten Harnsäurespiegel im Blut die Niere rein physiologisch schon für dieselbe durchlässiger wird und eintretende Schädigungen nur sekundärer Natur sein können; denn einen erhöhten Harnsäurewert im Urin, wird man nie bei normalem Harnsäurespiegel im Blut finden.

Als weiteres gemeinschaftliches Symptom sind die Temperaturschwankungen zu nennen, die bei den akuten Fällen fast immer, und bei den chronischen Fällen kurz vor dem Lebensende auftreten, wenn letztere durch Verschlimmerungen anzeigen, daß sie in ein akuteres Stadium überzugehen scheinen. Manche dieser Temperaturerhöhungen können wir, besonders bei akuten Fällen, auf eine sekundäre Infektion zurückführen, da man ja oft Streptokokken im Blute Leukämischer gefunden hat. Bei all den Fällen, wo wir trotz Ausschließung einer Infektion Temperatursteigerungen feststellen, müssen wir diese doch auf den leukämischen Prozeß selbst beziehen,

und sie sind vielleicht ähnlich aufzufassen wie das aseptische Resorptionsfieber nach Blutergüssen oder das Fieber bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. Die Steigerung der Körpertemperatur wäre dann vielleicht weniger mit der rapiden Neubildung, als mit dem Zugrundegehen der Leukozyten in Beziehung zu setzen, ein Gedanke, der sich auch mit der Stoffwechselerhöhung vereinbaren läßt.

Die Stoffwechselerhöhung führte man zuerst auf die oben dargelegten Temperatursteigerungen zurück. Jedoch fand man den Grundumsatz bei diesen Kranken in bedeutend höherem Maße gesteigert, als man es sonst bei gleichen Fieberhöhen zu sehen gewohnt war, und als es sich herausstellte, daß auch in den fieberfreien Intervallen der Grundumsatz manchmal um 60—80% gesteigert war, da ließ sich diese Ansicht nicht mehr aufrecht erhalten. Diese Steigerung des Grundumsatzes erinnert in gewisser Hinsicht an die Verhältnisse bei dem Hyperthyreoidismus. Müller glaubte die Steigerung erklären zu können durch den starken Wachstumreiz, also durch die vermehrte Neubildung der Leukozyten und die dadurch erhöhte O-Konsumption, aber das Beispiel des wachsenden Uterus und der Frucht in der schwangeren Frau, wo sich der Grundumsatz in bescheidenen Grenzen hält, spricht dagegen.

Durch die neuesten Untersuchungen von Ridle, Holboll und Stüber, die an 66 Patienten 272 Grundumsatzbestimmungen vorgenommen haben, konnte gezeigt werden, daß Beziehungen bestehen zwischen der Steigerung des Grundumsatzes und den weißen Blutkörperchen, doch weniger abhängig von der Zahl als von dem Auftreten der unreifen Elemente im peripheren Blut. Wahrscheinlich spielt der vermehrte O-Verbrauch der jugendlichen Zellen und evtl. der gesteigerte Leukozytenzerfall eine Rolle (Stüber). Nach Holboll kann die Steigerung bis 180% betragen, während Stüber nur Erhöhungen bis zu 67% sah.

Einige Krankheitssymptome wie Abmagerung lassen sich als direkte Folgen dieser Störung ansehen. Nach Ridle ist bei der Leukämie die Bestimmung des Grundumsatzes der beste Indikator für den Krankheitszustand. Bei eintretender Besserung geht der Grundumsatz herunter, darum kann man die beständige Herabsetzung des Grundumsatzes prognostisch günstig bezeichnen und umgekehrt.

Es ist durch biochemische Untersuchung festgestellt worden, daß bei der Leukämie die chemische Zusammensetzung des Blutes stark verändert ist. Nach Marino sind bei den chronischen Leukämien die Gesamtfettsäuren und das Gesamtcholesterin in der Regel sehr vermehrt. Die Stickstoffwerte liegen bei der myeloischen Leukämie nur wenig über der Norm; doch steigt der Gesamt-N bei der Myelose nach Milzbestrahlung auf das dreifache des normalen Wertes an (Brogsitter). Ferner wurden von Warschawskaja quantitative und qualitative Veränderungen im Stickstoffwechsel beobachtet, die durch Retention — bei der lymphatischen Leukämie stärker — von Azot im Organismus und durch gesteigerte Entwicklung von unvollständig oxydierten Stickstoffprodukten gekennzeichnet sind. Die Röntgenbehandlung führt zu einer quantitativen

Besserung des Stickstoffwechsels. Bei der myeloischen Leukämie ist der Rest-N im Blut höher als bei der lymphatischen. Bei der Leukämie scheint durch Produkte des Stickstoffwechsels eine Intoxikation des Organismus zu erfolgen, und durch die unvollständige Besserung des Stickstoffwechsels nach der Bestrahlung scheint der nur vorübergehende Erfolg der Röntgentherapie bei Leukämie bedingt zu sein (Warschawskaja).

Ein gewisser Parallelismus zwischen der Zahl der reifen Granulozyten und der Glutathionszahl des Blutes scheint nach Zara zu bestehen bei der myeloischen Leukämie. Die normale Glutathionszahl des Blutes, 150 mg% ist bei ihnen bis auf 955 mg% teilweise erhöht, während sie bei der lymphatischen Leukämie höchstens 250 mg% betragen.

Sehr bemerkenswerte Ergebnisse haben die Untersuchung über den Phosphorgehalt des Blutes ergeben. Er ist bei der myeloischen Leukämie erhöht. Buschmann und Thomas konnten nachweisen, daß sein Anstieg ausschließlich von der Vermehrung des Phosphorgehaltes der Blutkörperchen abhängig ist und diese wieder von der Zahl der weißen Blutkörperchen und namentlich von der Menge der unreifen myeloischen Zellen. Nach ihren Anschauungen ist der Gesamtphosphorgehalt der Blutzellen ein empfindlicherer Indikator ihrer Unreife als die Untersuchung des Grundumsatzes. Auch nach Labbè und Marcel zeigt der Phosphorgehalt des Blutes einen engen Zusammenhang mit der Zahl der Leukozyten an. Im Plasma ist ein Normalpunkt. Bei chronischen Leukämien ist der Gesamtphosphor und der organische Phosphor gewaltig vermehrt Nach Röntgenbestrahlung sinkt der Phosphorgehalt der Leukozyten. Durch den Gewebszerfall kommt es zum Anstieg desselben im Plasma und in den Zellen. Während der Bestrahlung und nachher tritt eine erhöhte Phosphorausscheidung durch den Urin auf. Bei chronischen myeloischen Leukämien sinken die Phosphorwerte nach Röntgenbestrahlungen im gleichen Verhältnis, wie die Zahl der unreifen Zellen abnimmt.

Wenn wir auch bei beiden Formen der Leukämien eine Menge gemeinschaftlicher Symptome festgestellt haben, so führt uns doch die Betrachtung des Blutbildes wieder zu der scharfen dualistischen Scheidung in eine myeloische und eine lymphatische zurück, und so sollen ihre weiteren klinischen Symptome getrennt besprochen werden.

Die chronische myeloische Leukämie ist wohl die häufigste aller Leukämiearten. Ihr Wesen besteht in einer hochgradigen Hyperplasie und einer gesteigerten Funktion des myeloischen Gewebes, das nicht nur im Knochenmark stark wuchert, wo es normal vorkommt, sondern auch fast an allen Stellen des Körpers. In Milz und Leber setzt eine intensive Myelopoese ein, die in ersterer zu dem fast rein myeloischen Milztumor führt. Sie geht letzten Endes auf die Lymphknoten und die übrigen myelopotenten Gewebe des Körpers über. Die Hyperfunktion dieses Gewebes führt im Blute zu einer enormen Zunahme der myeloischen Abkömmlinge, nämlich der Granulozyten mitsamt ihren Jugendformen.

Ihr klinisches Bild ist im Anfange so wenig ausgeprägt, und die subjektiven Störungen, die die Kranken zum Arzte führen so uncharakteristisch, daß die Diagnose um diese Zeit oft sehr schwer zu stellen ist. Sie beginnt unmerklich, schleichend; oft mit einer Blässe, die in vorgerückten Stadien immer ausgesprochener wird. Die Patienten klagen sonst noch über Mattigkeit, Abmagerung, Appetitmangel und dyspeptische Beschwerden unbestimmter Art. Manchmal besteht schon frühzeitig leichter Husten, geringe abendliche Temperatursteigerungen und Schweiße, die leicht Verdacht auf Tuberkulose entstehen lassen. In weiter fortgeschrittenen Stadien führen den Patienten die stärker werdenden Ermüdungserscheinungen, die bei den geringsten Anstrengungen schon auftreten, Dyspnoe, unstillbares Nasenbluten, juckende Hautausschläge und Störungen des Gesichtes und des Gehörs zum Arzt. Die Kachexie nimmt im Laufe der Zeit immer schwerere Formen an, bis ihr schließlich die Kranken erliegen.

Das klinisch wichtigste Symptom der chronischen Myelose ist ohne Zweifel der Milztumor, der oft so enorme Größen annimmt, daß er häufig $^3/_4$ des Abdomens ausfüllt. Die Patienten klagen meist über starkes Völlegefühl oder später, bei Größerwerden des Milztumors, über drückende und stechende Schmerzen in der linken Oberbauchgegend. Der Tumor ist glatt, von harter Konsistenz und stark gewölbt. An seinem Innenrande sind mitunter Crenae zu palpieren, die für die differentialdiagnostische Abgrenzung anderen Tumoren gegenüber manchmal wichtig sind; auf Druck ist die Milz nicht schmerzhaft. Die respiratorischen Bewegungen des Milztumors kann man manchmal an den Bauchdecken verfolgen; nimmt er aber enorme Größen an, so verschwinden diese, die Verschieblichkeit hört auf, und nur durch seinen eingekerbten Rand und sein Verhalten dem Dickdarm gegenüber, der unter ihm hinwegzieht, ist er als solcher zu diagnostizieren.

Entstehen im Verlaufe der Erkrankung Milzinfarkte, so zeigen sich diese durch große Schmerzhaftigkeit und durch auskultatorisch wahrnehmbares Reibegeräusch über der Milz an. Sie verursachen oft so bedeutende peritoneale Reizungen, daß der Leib brettbart gespannt gehalten wird und die Diff-Diagnose einer Peritonitis gegenüber Schwierigkeiten bereiten kann. Verkleinerungen der Milz kommen im Verlaufe der Erkrankung nur auf Grund der Therapie oder unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten vor.

Die Thymusdrüse ist oftmals am Krankheitsbilde mitbeteiligt. Margolis fand bei 32 Fällen eine leichte Beteiligung.

Die Leber ist meist wenig vergrößert, von harter Konsistenz und glatter Oberfläche.

Bei der myeloischen Leukämie zeigen die Lymphdrüsen manchmal keine Veränderung und fehlen oft bis zuletzt. Schwellen sie aber an, dann treten sie als Hals-, Achsel- und Leistendrüsen auf. Sie sind mit der Haut und Unterlage nicht verwachsen und als weiche indolente Tumoren zu palpieren, die wenig Beschwerden machen; dagegen können durch innere Lymphdrüsen Kompressionsphänomene entstehen, die schon oft beobachtet wurden, so z. B. bei Bronchialdrüsen, Dyspnoe und Rekurrenzlähmungen. Sehr selten sieht man durch myeloische Infiltrate in Schlund und Kehlkopf Larynxstenosen entstehen. Kompressionen von Gefäßen werden öfters beobachtet, und sie führen dadurch zu Stauungen oder Aszites, dessen Flüssigkeit klar ist, aber sehr viele Zellen enthält, darunter Mastzellen bis zu 50%.

Durch die starken pathologischen Veränderungen besitzen die Knochen hohe Klopfempfindlichkeit. Am häufigsten ist das Sternum betroffen. Die Rippen sind ebenfalls druckschmerzhaft, besonders bei seitlichem Druck. Die Veränderungen der Knochen können so stark sein, daß sie zu Rippen- und Fermurfrakturen führen können.

Von Seiten des Sexualorganes tritt des öfteren Priapismus auf, der manchmal Frühsymptom bilden kann. Er entsteht durch thrombotische Prozesse in den Schwellkörpern oder infolge Kompression der Abdominalgefäße durch den Milztumor. Bisher sind etwa 30 Fälle von Priapismus beschrieben worden. Wochenlang kann er anhalten und große Schmerzen verursachen. Bei Frauen setzt öfters die Regel aus.

Bei schweren Fällen sind die Veränderungen der Niere bedeutend und führen zu einer stärkeren Durchlässigkeit der Harnsäure. Die erhöhte Harnsäureausscheidung, die dem Patienten durch das reiche Ziegelmehlsediment schon früh auffällt, lassen ihn oft den Arzt aufsuchen. Mit dieser gesteigerten Harnsäureausscheidung hängt zweifellos auch die Bildung der Harnsäurekonkremente zusammen, die im Nierenbecken und in der Blase oft gefunden werden.

Die Sehschärfe ist oft herabgesetzt und vielleicht durch die Veränderung des Augenhintergrundes bedingt. Dieser zeigt oft weiße Flächen, bisweilen streifenartige oder flächenhafte Bluttransvasate. Selten findet man Neuritis optica, Retinitis proliferans, Netzhautablösungen und Glaskörpertrübungen.

Die cerebralen Veränderungen bei der Leukämie können die verschiedensten Erscheinungsformen annehmen und zeigen sich als Neuralgien, Neuritis oder Lähmungen, die durch den Druck der Infiltrate auf die Nerven bedingt sind. Diese Infiltrate lokalisieren sich am häufigsten in der harten Hirnhaut, und im epiduralen Gewebe. Manchmal sind auch Hirnnerven und spinale Wurzeln befallen. Hirnblutungen in die weiße Substanz sind mehrmals beobachtet

worden (Rosenkranz). An allgemeinen cerebralen Erscheinungen sind Schwindelanfälle, Erbrechen, Nystagmus, klonusartig gesteigerte Sehnenreflexe und mittlere Schwerhörigkeit beobachtet worden. Sie sind die Folgeerscheinungen eines bestehenden Hirndrucks, der durch die weit ausgedehnten, diffusen Infiltrationen in den weichen Hirnhäuten (Lengsfeld), oder von der Stromverlangsamung, die durch die enorme Anfüllung der Gefäße und Kapillaren mit myeloischen Zellen bedingt ist, hervorgerufen wird. Ebenfalls sind im peripheren Nervensystem durch starke leukämische Infiltrationen an den Duraumschlagstellen Kompressionen der Nerven beobachtet worden So gehen einzelne Fälle mit Gesichtsschmerzen, die auf Nacken und Arm ausstrahlen, Lähmungen bei Bewegungen der Zunge und beim Schlucken oder Anaesthesien des unteren Trigeminusastes einher.

Die spezifischen Hauterscheinungen, die nur als ganz blasse, kleine, flache Knötchen in die Erscheinung treten, sind bei der myeloischen Leukämie ziemlich selten. Die allgemeinen Hautausschläge trifft man dagegen recht häufig, wie flüchtige urticarielle Exantheme, juckende Hautausschläge, die mit starkem Nässen und Pustelbildung verlaufen. Oft begleitet ein mehr oder weniger heftiger Juckreiz den ganzen Krankheitsverlauf.

Die Verdauungsorgane sind in ihrer Funktion nicht gestört, jedoch treten öfters Blutungen und Durchfälle auf, die man im Zusammenhang mit den leukämischen Organveränderungen bringen kann. Es sind Petechien, profuse Hämorrhagien, diphtherische Colitis und leukämische Infiltration von Appendix und Peyerschen Plaques.

Für Leukämie typische Veränderungen kann man an den anderen Organen meist nicht feststellen. Der Zustand des Herzens ist meistens von dem Grade der bestehenden Anämie abhängig, und auch die Dyspnoe erweist sich oft als cardialen Ursprunges. Ueber den Lungen hört man manchmal eine diffuse Bronchitis.

Die Blutmenge ist normal. Der Hb. Gehalt ist anfangs wenig, später bis zu 40% und weniger reduziert. Durch die hohe Zahl der weißen Blutkörperchen ist das Blut klebrig und seine Viskosität sehr gesteigert. Die Blutplättchen, die ebenfalls als myeloische Elemente anzusehen sind, sind bei der myeloischen Leukämie aufs 2—3fache vermehrt. Es besteht eine gewisse Unabhängigkeit der Blutplättchenzahlen von den Verhältnissen der übrigen Blutelemente. Nach Bestrahlungen sind sehr starke Senkungen der Blutplättchen prognostig ungünstig. Ebenso ist plötzliche spontane Vermehrung der Blutplättchen, besonders bei Auftreten von Megakaryozyten, ein ernstes Symptom. Die Zahl der Roten ist Anfangs noch normal, sinkt aber im Verlauf der Erkrankung stark. Meist besteht leichte Anisozytose, mäßiger Grad von Poikylozytose. Von Regenerationserscheinungen treten Polychromasie, basophile Granulation und kernhaltige Rote auf.

Entscheidend für die Diagnose und das Charakteristische des Blutbildes ist die Veränderung der weißen Blutzellen, und ihre abundante Vermehrung. Bei der letzteren kann man Zahlen bis zu

einer halben Million und mehr vorfinden. Unter dem Einfluß der Therapie oder von Komplikationen und zuletzt bei all den Formen, die dauernd subleukämisch oder aleukämisch bleiben, findet man bedeutend niedrigere Werte, die sogar bis unter der Norm liegen können. „Die Zahlenwerte bei der Leukämie sind nicht das Ausschlaggebende, wie Nägeli sagt, sondern die Tatsache, daß das Blut alle Zellen des myeloischen Gewebes in besonders bedeutender Zahl aufweist, sodaß nur quantitative Differenzen zwischen leukämischem Blut und Knochenmark bestehen".

Was die qualitative Veränderung der weißen Blutkörperchen betrifft, so findet man im Verlaufe der Erkrankung bei der Blutuntersuchung, je nach dem Stadium, in dem sich der Patient befindet, ein Bild, das einem erlaubt, Richtlinien für die Therapie und Schlüsse für die Prognose zu ziehen. Eine chronische Myelose im Frühstadium bekommt man sehr selten zu sehen, da die meisten Patienten erst zum Arzt kommen, wenn ihre Milz bis zum Nabel reicht. Im Blutbild zeichnet sie sich durch relativ geringe Leukozytenzahl, höchstens bis 100000, und durch starkes Vorherrschen reifer Leukozyten aus, ferner durch völliges Fehlen der Myeloblasten durch geringe Zahl unreifer, großer Myelozyten und durch viele Neutrophile.

Auf der Höhe ihrer Entwicklung zeigt sie sehr hohe Leukozytenzahlen bis zu einer halben Million, hohe Werte der Myelozyten und wenig Myeloblasten. Bei den Spätfällen sieht man oft akute Verschlimmerungen eintreten mit sehr vielen Myeloblasten und unreifen Myelozyten. Dabei liegt die Plättchenbildung sehr danieder, und die Anämie wird hochgradiger. Von diesem letztem Stadium abgesehen verläuft sie oft unter starken Schwankungen des Krankheitsbildes, für die eine Ursache nicht zu eruieren ist.

Ein typisches Krankheitsbild für die chronische Myelose wäre nach Nägeli folgendes:

1. „Neutrophile bilden die Mehrheit. Ihre Kerne sind gut segmentiert, zeigen nichts degeneratives. Riesenneutrophile sieht man ab und zu, aber an den Granula nicht toxisches.
2. Eosinophile Leukozyten sind oft prozentlich, fast immer absolut stark vermehrt.
3. Mastzellen sind prozentlich (5—10—15) vermehrt. Oft sind die Zellen und ihre Kerne groß, größer als normal.
4. Monozyten sind im Frühstadium vermehrt, prozentlich und absolut.
5. Neutrophile Myelozyten erscheinen in hohen Werten.
6. Eosinophile Myelozyten kommen meist in einigen Prozenten vor. Viele zeigen unreife basophile Granula.
7. Mastmyelozyten sind gewöhnlich vorhanden mit oft unreifer Granulation. Die Kerne meist groß und typisch myelozytär.
8. Myeloblasten gehören zum typischen Blutbild, sind aber spärlich (1—3) von besonderen Verhältnissen abgesehen.
9. Lymphozyten sind auf minimale Prozentsätze vermindert, absolut gerechnet aber immer etwas vermehrt. Es sind völlig normale

Zellen ohne jede Atypie, mit dunklem pachychromatischem Kern. 10. Knochenmarkriesenzellen traf man in allen Fällen. Trümmer ihrer Kerne sind oft garnicht selten".

Die chronische lymphatische Leukämie ist bei weitem seltener als die vorige Form. Dies erklärt sich schon daraus, daß im Kindesalter die myeloische Form bei weitem überwiegt, während in ihm sicher chronisch verlaufende Fälle bis heute nicht bekannt sind. Ihr Wesen besteht in einer hochgradigen Hyperplasie und einer vermehrten Funktion des lymphatischen Gewebes im ganzen Körper. Diese Wucherung, die einzeln oder an mehreren Stellen zugleich auftreten kann, breitet sich auf Kosten des myeloischen Gewebes aus. Durch die vermehrte Tätigkeit des ganzen lymphatischen Gewebes, wird eine enorme Zunahme der Lymphozyten im kreisenden Blute bedingt.

Die subjektiven Beschwerden sind fast die gleichen wie bei der myeloischen Form. Alle Symptome wie Abgeschlagenheit, Appetitmangel, leichter Husten, Temperatursteigerungen und starke Blässe werden bei ihr gefunden. Im allgemeinen ist der Krankheitszustand nicht so schwer und die Patienten fühlen sich trotz bestehender Lymphdrüsenschwellungen noch ziemlich wohl. Da diese meist schon sehr früh auftreten, so kommen die Kranken, durch sie veranlaßt, schon frühzeitiger zum Arzt als bei der myeloischen Form. Daraus erklärt es sich, daß die Blässe manchmal völlig fehlen kann und noch Hb. Gehalte von 90—100 % zu konstatieren sind; nur das Blutbild zeigt die bestehende Erkrankung an.

War bei der myeloischen Form der Milztumor das Hauptsymptom, so sind es hier die Lymphome, die dem Krankheitsbild ihr eigenes Gepräge geben. Häufig und meist schon frühzeitig treten sie als Drüsenschwellungen am Halse auf. Neben diesen findet man zum Teil auch die inguinalen, axilaren, kubitalen und interkostalen Drüsen vergrößert. Die treten zuerst vereinzelt auf, sind aber oft schon, wenn der Kranke zum Arzt kommt, über den ganzen Körper generalisiert. Ihre Größe ist sehr wechselnd; entweder sind sie bohnen- bis eigroß, oder sie schwellen zu faustgroßen Tumoren an. Bleiben sie klein, so verschafft einem erst die genaue Palpation ein klares Bild von der weiten Ausbreitung solcher Lymphdrüsenschwellungen. Oft bestehen ganze Ketten von Drüsen. die vollkommen frei verschieblich sind, oder sie sind zu großen Paketen vereinigt und miteinander verbacken, was fast regelmäßig bei den Axillardrüsen der Fall ist. Ihre Konsistenz ist mäßig hart und ändert sich im Laufe der Jahre kaum, was bei entzündlichen schon in kurzer Zeit der Fall wäre. Auf Druck sind sie nicht schmerzhaft, selten leicht empfindlich. Sie verwachsen weder mit der Haut, noch

mit der Unterlage, auf der sie immer verschieblich sind. Ueber ihnen zeigt die Haut keine entzündliche Reaktion. Sie vereitern niemals, wird jedoch derartiges einmal beobachtet, so handelt es sich ohne Zweifel um sekundäre Prozesse. An den einzelnen Orten wechselt die Größe der Drüsen im Verlaufe des Leidens, was aber kein weiteres Fortschreiten der Erkrankung auf neue Gebiete bedeutet. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie können die typischen Brutstätten der Lymphozyten dauernd unbeteiligt bleiben oder im Gesamtbild der Leukämie ganz zurücktreten. Vikariierend tritt dann meistens die Milz, in mäßigem Grade das Knochenmark, die Darmfollikel oder sogar die Haut ein, die, wie in einem Falle beschrieben, geradezu in ein lymphoides Organ umgewandelt und so zur Hauptbildungsstätte der Lymphozyten geworden war. Rössle und Bensis beschreiben je 2 Fälle, bei denen die Haut und die Milz stark verändert, die Lymphknoten dagegen völlig unbeteiligt waren.

Manchmal treten Schwellungen der lymphadenoiden Gewebe des Rachens in den Vordergrund. So haben Wucherungen des Epipharynx oder Mandelschwellungen auf leukämischer Grundlage schon öfter zu Tonsillotomien Veranlassung geben, deren wahre Ursache man erst später richtig erkannte. Durch die allgemeine Hyperplasie des ganzen lymphatischen Apparates finden wir auch andere lymphoide Organe wie Milz, Leber, Haut, Speicheldrüsen, Darm und Thymus stark vergrößert und lymphoid umgewandelt. Einmal sind sie kaum verändert, ein ander mal sind sie an der lymphatischen Umwandlung so stark beteiligt, daß sie dem Krankheitsbilde ein ganz besonderes Gepräge geben. Da von den oben erwähnten Organen jedes einzelne fast allein für sich, bei ausbleibender lymphoider Umwandlung der Lymphknoten, für diese als Ersatz einzutreten vermag, so können wir verstehen, daß schon bei der grobklinischen Untersuchung mehrere Typen der Lymphadenose unterschieden werden können. Rechnen wir zu diesen atypischen noch die sub- und aleukämischen Arten hinzu, so sehen wir, daß es sich bei ihr nicht um ein einheitliches Bild handelt, sondern um die verschiedensten Formen, die allerdings auf gleicher Grundlage zurückzuführen sind. Die Veränderungen an den einzelnen Organen treten also nicht zusammen auf, sondern meistens ist immer nur ein Organ stärker mitbeteiligt.

Ein Milztumor fehlt fast nie, und seine Ausdehnung schwankt zwischen kaum perkussorisch nachweisbarer Größe und palpablem Tumor, der ein bis zwei Finger breit den Rippenrand überragt. Die Größe der myeloischen Form erreicht er aber nie; dabei ist er glatt und hart.

Die Thymusdrüse kann bei der lymphatischen Leukämie sehr stark beteiligt sein. Margolis hat 12 Fälle beobachtet, wo ausgedehnte lymphoide Infiltrationen vorhanden waren. Früher hielt man die kleinen Thymuszellen für Abkömmlinge des lymphatischen Systems; jedoch wurde durch Untersuchungen gezeigt, daß es sich hierbei um eine Infiltration von lymphocytären Zellen von außen

her gehandelt hat, sodaß ein Zusammenhang zwischen Lymphozyten und kleinen Thymuszellen abgelehnt werden muß.

Sehr verschieden verhält sich die Leber. Sie ist meistens nur wenig vergrößert, in fortgeschrittenen Fällen aber oft palpabel.

Veränderungen der Haut sind fast immer vorhanden. Die allgemeinen Erscheinungen sind die gleichen wie bei der myeloischen Form und äußern sich in prurigo- psoriasis- und urticariaähnlichen Affektionen, während die für Leukämie charakteristischen bei der lymphatischen Form in bedeutend stärkerem Maße in die Erscheinung treten. Man sieht sie als flächenhafte, breite Infiltrate oder Tumorbildungen mit großer Vorliebe im Gesicht und an den Streckseiten der Extremitäten auftreten. Die Knoten sind scharf abgesetzt, wölben sich halbkugelig vor und haben die Tendenz zu verschmelzen. Durch Zusammenschluß solcher Knoten hauptsächlich im Gesicht wird dieses stark deformiert, verliert seine Glätte und kann das Aussehen einer Lepra bekommen (Facies leontina). Manchmal kommt eine Kaposie, als lymphodermia pernisiosa bezeichnete diffuse Hauterkrankung, vor, die der Mycosis fungoides ähnlich ist. Die Infiltrate bevorzugen im Gesicht besonders die Augenbrauen, Wange, Nase, Ohren und Oberlippe.

Man muß stets daran denken, daß diese Infiltrate der Haut auch bei aleukämischem Blutbefund vorkommen, ja sogar sehr häufig, und daß dann gerade für die Erkennung der Erkrankung die atypischen Infiltrationen von größter Bedeutung sind. Solche Fälle sind von Bernhard, Zumbusch, Hirschfeld oft beschrieben worden. Des öfteren ist Zoster beobachtet worden, bei dem nach Abheilung der Narben lymphtische Infiltrationen in diesen auftraten.

Die gastrointestinalen Veränderungen sind bei der lymphatischen Leukämie meist leichter Art. Schwerere Veränderungen sind erst einige beschrieben worden. Der Magen kann stark vergrößert sein, mit mächtiger Wulstung der Innenfläche und „gehirnartigem Aussehen" (Boikan). Es kann sogar zu tumorbildender, stenosierender Infiltration der Magenwände kommen (Ikeda). Dünn- und Dickdarm sind oft besäht mit großen plaquesartigen Knoten und polypenartigen Bildungen. An sonstigen Veränderungen wären Petechien, profuse Hämorrhagien und leukämische Infiltrationen der Peyerschen Plaques zu nennen.

Die Veränderungen des peripheren Nervensystems sind die gleichen wie bei der myeloischen Form. Die Knochen sind nicht selten klopfempfindlich, am meisten ist das Sternum betroffen. In der Literatur sind 2 Fälle bekannt, bei denen durch enorme lymphatische Hyperplasie es zu Frakturen der Rippen und des Femurs gekommen ist. Bei der Untersuchung findet man weiterhin Schwellungen drüsiger Organe, die Speicheldrüsen und Mamma.

Im Urin findet man wieder die starke Vermehrung der Harnsäure, Steinbildung und manchmal Auftreten von Bence-Jones'-sche Eiweißkörper. (Askanazi, Dekastello)

Am Auge wird oft eine Retinitis leukämica mit weißen Infiltrationen, degenerativen Flecken und Blutungen beobachtet. An den Augenlidern findet man, besonders bei aleukämischen Formen, häufig Lymphozyteneinlagerungen, wie es von Axenfeld, Berl Goldzieher beschrieben wurde.

Die Blutmenge ist normal. Die roten Blutkörperchen sind in den Anfangsstadien nicht oder nur gering vermindert. Der Hb. Gehalt ist dann vollkommen normal. Erst in späteren Stadien kommt es zu schweren Anämien, die den Hämoglobingehalt bis auf 40% herabdrücken können. Im Gegensatz zu der myeloischen Form sind bei ihr die Blutplättchen in 50% der Fälle bedeutend vermindert, also eine deutliche Thrombopenie, die aber nicht mit Purpurasymptomen einhergehen muß; es kann sogar nach Minot trotz fallender Blutplättchenzahl (60 000) eine Besserung der Blutungsbereitschaft eintreten. Ante exitum ist die Blutungsbereitschaft immer erhöht. Bei den roten Blutkörperchen sind bei ganz schweren Fällen alle pathologischen Veränderungen anzutreffen, wie Polychromasie, basophile Punktierung, Poikilozytose und Anisozytose.

Entscheidend für die Diagnose ist auch bei ihr mehr die qualitative als die quantitative Veränderung der weißen Blutkörperchen. Die Zahl der Leukozyten ist sehr hoch und schwankt zwischen 100 000 und 1000 000. Die Lymphozyten beherrschen das Blutbild vollkommen, und es werden Werte von 95–99% gefunden. Der Rest wird von allen Zellarten der myeloischen Reihe gebildet, außer Eosinophylen und Mastzellen, die immer spärlich zu finden sind. Die Lymphozyten gehören meistens der kleinen Form an, aber oft zeigen sie Uebergänge zu der großen Form oder überhaupt gewisse Abweichungen vom normalen Typus. Von Nägeli werden folgende Atypien beschrieben:

1. „Nicht selten ist das Protoplasma schmal, kaum vorhanden; nacktkernige Lymphozyten. Sie fehlen dem normalen Blute.
2. Der Kern ist heller, das Chromatinnetz lockerer als normal. Die Zellen sind Lymphoblasten oder stehen ihnen nahe.
3. Die Größenschwankungen der Zellen sind ausgeprägter. Man findet immer Zellen mit doppelten Durchmesser der roten Blutkörperchen und gewöhnlich sehr viele Zwischenstadien.
4. Die Polymorphie der Kernform ist weit erheblicher als normal: Riederformen der Lymphozyten.
5. Azurgranula fehlen den Lymphozyten der chronischen kleinzelligen Leukämie anscheinend ganz oder fast ganz".

Es gibt noch gewisse Komplikationen, die sowohl der myeloischen wie als auch der lymphatischen Form angehören und die sich entweder im Verlaufe der Erkrankung einstellen oder oft schon als Vorläufersymptom sich erweisen. Dies sind vor allem all die entzündlichen Erscheinungen am Herzbeutel, an den Pleuren und an den übrigen serösen Häuten, die nach Ausweis des histologischen Bildes nicht auf Sekundärinfektion, sondern auf leukämische Infiltrationen zurückzuführen sind. Ferner tritt bei beiden Formen

oft eine hämorrhagische Diathese in den Vordergrund, die mit Hauthämorrhagien und gefährlichen Blutungen nach jedem Eingriff (Zahnextraktion) einhergeht. Die abnorme Durchlässigkeit und Lädierbarkeit der Kapillaren scheint auf eine Mitbeteiligung der Blutgefäße an dem leukämischen Krankheitsbilde schließen zu lassen.

Die chronischen Leukämien sind, wie man bisher weiß, unheilbare Leiden, die im Verlaufe von mehreren Jahren zum Tode führen. Die wenigen Fälle, die als geheilt publiziert worden sind, müssen wohl als längere Remissionen angesehen werden, oder es handelt sich bei ihnen nicht um eine echte Leukämie, sondern um eine Verwechslung mit einer starken Leukozytose. So hat Gloor einen Fall von geheilter Myeloblasten Leukämie aus der Nägelischen Klinik veröffentlicht, der nach Rosenow der einzige sichere Fall einer geheilten Myoblasten Leukämie darstellt. Während die Nägelische Schule bisher die akuten wie die chronischen Myelosen unbedingt als Systemerkrankungen betrachtete, die mit Infektion nichts zu tun hätten, wird anerkannt, daß dieser Fall sicher für eine besondere Infektion spricht (Rosenow).

Etwas genaues über die Dauer der chronischen Leukämien zu sagen, ist sehr schwer und hängt zu viel von dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Ferner spielt das Alter hierbei eine große Rolle. Sehen wir von den akuten Formen ab, die fast nur in der Jugend und im Kindesalter auftreten, so kann man sagen, daß, je jünger ein Individuum ist, desto schlechter die Prognose und umgekehrt. Die Leukämie kann bei Patienten im späten Alter eine Gutartigkeit besitzen, daß diese kaum lebensbedrohend von ihr heimgesucht werden und sehr oft erst interkurrierender Erkrankungen zum Opfer fallen. Von Nägeli, Morawitz und anderen Autoren sind Fälle im 84. bis 86. Lebensjahr beobachtet worden.

Im allgemeinen betrachtet, besitzt die Myelose eine größere Malignität als die Lymphadenose. Dies geht besonders aus dem stärker daniederliegenden Allgemeinbefinden des Patienten und der ausgebildeten Kachexie hervor, wie auch nicht zuletzt aus der verschieden langen Dauer der beiden Formen. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Myelosen wenn sich das Krankheitsbild einmal ausgebildet hat, leichter in akute Formen überzugehen geneigt sind und schneller ad exitum zu kommen pflegen als die Lymphadenosen. Bei den ersteren rechnet man, nach Feststellung der Erkrankung, die weitere Lebensdauer auf 2 bis 6 Jahre, während bei der Lymphämie 3 bis 9 Jahre das gewöhnliche ist. Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß man schon mehrere Fälle gesehen hat, die 12, 14, 18 Jahre unter klinischer Aufsicht gestanden haben, bis sie ad exitum kamen. Die wirkliche Lebensdauer der Erkrankung ist natürlich eine bedeutend längere, da man durch den schleichenden Beginn des Leidens den Anfang desselben meistens nicht feststellen kann. Die progressive Tendenz ist bei den chronischen Formen nicht stetig und unaufhaltsam fortschreitend, sondern die Verschlimmerungen treten durchweg schubweise ein. Die Dauer der

Remissionen, die auf Grund der Therapie oder im Verlaufe interkurrenter Infektionskrankheiten auftreten, ist oft sehr wechselnd und kann viele Wochen bis Monate dauern. Man sieht dann den Milztumor zurückgehen, die Zahl der Leukozyten nimmt ab, der Appetit wird besser, und das ganze Allgemeinbefinden des Patienten hebt sich so, daß er wieder zu hoffen beginnt.

Ebenfalls sind die Besserungen nach Infektionskrankheiten nur vorübergehender Art. Die ersten Beobachtungen wurden von Einenlohr, Fränkel und F. Müller gemacht; es handelt sich hauptsächlich um eine Beeinflussung der blutbildenden Organe, in denen die hyperplastischen Vorgänge eingedämmt werden und sich dadurch das Blutbild normalen Verhältnissen näheren kann. Diese Remissionen mit ihren scheinbaren Besserungen halten nicht lange an, und bald tritt eine Verschlechterung wieder ein. Diese ist in einigen Fällen so ungünstig, daß man fast den Anschein hat, die chronische Leukämie sei in eine akute Leukämie übergegangen; denn in wenigen Tagen kann der Patient unter dem Bilde einer hämorrhagischen Diathese oder einer schweren Infektion ad exitum kommen. Hierbei handelt es sich nicht, wie man früher annahm, um einen Uebergang der myeloischen Form in eine lymphatische, sondern, wie Nägeli gezeigt hat, um eine Myeloblastenleukämie.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung wird die Anämie sehr hochgradig, starkes Fieber und Dyspnoe treten auf und Kachexie nimmt so schwere Formen an, daß der Patient, wenn er nicht schon früher das Opfer einer Infektion oder sonst einer schweren Komplikation geworden ist, in schwerem Siechtum dem Tode anheimfällt.

Neben den chronisch verlaufenden Hauptformen der Leukämie gibt es noch akute, deren Krankheitsverlauf ein ganz anderer ist und dem Bilde einer Leukämie nicht im entferntesten ähnelt. Bei Ihnen unterscheiden wir auch Myelosen und Lymphadenosen, die im klinischen Sinne jedoch sehr ähnlich verlaufen und nur durch das Blutbild differenziert werden können. Auch das ganze Krankheitsbild der akuten Leukämien ist so einheitlich abgeschlossen und gut charakterisiert, daß beide Formen zusammen besprochen werden können.

Die akuten Formen sind seltener als die chronischen. Beim Erwachsenen sind sie ziemlich selten, aber doch schon bis ins 50. Lebensjahr beobachtet worden. Mit Vorliebe befallen sie jugendliche Individuen und das Kindesalter, und Stransky beschreibt sogar eine akute lymphatische Leukämie bei einem 14 Monate altem Säugling, mit ganz typischem Blutbild und Symptomen. Ebenfalls ist im Juliusspital ein Fall 18 monatlicher Leukämie beobachtet worden, auf den ich noch zurückkommen werde. Die Dauer der akuten

Formen ist bedeutend kürzer, und man zählt alle Fälle dazu, die innerhalb einiger Wochen oder Monate zum Tode führen. Was die Lymphämie anbetrifft, so verläuft jede im Kindesalter akut, daher ist sie auch bedeutend häufiger als die Myelose.

Bis zum Jahre 1900 galten überhaupt alle akuten Leukämien als lymphatische, und erst seit Nägeli mit seiner Aufstellung der Myeloblasten als besondere Zellart weiß man, daß auch myeloische Formen akut verlaufen können. Nur Fälle mit einer hohen Zahl von Myeloblasten darf man für eine akute Myelose halten, da dies das wichtigste Argument für eine stürmische myeloische Reakion ist. (Nägeli)

Was die Pathogenese der akuten Leukämien betrifft, so ist sie weiter oben schon gestreift worden, und man kann sagen, daß man sich teilweise der Sternberg'chen Ansicht angeschlossen hat, „daß die akuten Leukämien nicht ein selbstständiges Krankheitsbild sind, sondern als besondere Reaktionsformen auf verschiedene, hauptsächlich septische Noxen aufgefaßt werden müssen. Es finden sich von akuten Leukämien alle Uebergänge bis zur symptomatischen Aleukie. Solche Erkrankungen mit ihrer so verschiedenen Reaktion des Blutes entwickeln sich auf Grund einer Insuffiziens des hämatopoetischen Apparates, die konstitutionelle Gründe haben kann, aber manchmal auch auf einer besonderen Virulenz der Erreger beruht. Auch die Störung eines das Blutsystem regulierenden Organes (Milz) kommt vielleicht manchmal in Betracht". (Grosser).

Der klinische Verlauf steht in großem Gegensatz zu den chronischen Formen. Neben der kurzen Dauer ist vor allem der plötzliche Beginn der Erkrankung und das sehr hohe Fieber das Charakteristische. Dazu kommt noch der sehr schlechte Allgemeinzustand und der schnelle stets letale Verlauf. All dies läßt einen viel eher an eine akute Infektionskrankheit, insbesondere an eine Sepsis, denken und ähnelt dem Bilde einer chronischen Leukämie nicht im entferntesten.

Den verschiedenen anatomischen Befunden entsprechend, kann man bei den akuten Leukämien klinisch wohl charakterisierte Symptomenkomplexe unterscheiden. Einmal handelt es sich um echte chronische Leukämien, die erst in einem akuten Endstadium zur Beobachtung kommen; ein ander Mal um echte akute Leukämien, „wobei auch die Schwere der anatomischen Veränderungen nicht gegen eine wenige Wochen dauernde Erkrankung sprechen darf". Oder es handelt sich bei infektiösen Erkrankungen um leukämische Reaktionen, die eine eigenartige Beschaffenheit der blutbildenden Organe einzelner Individuen ausdrückt. Hierbei fehlt indessen, trotz der weitgehensten Aehnlichkeit mit den akuten Leukämien der anatomische Befund der Myelose bezw. Lymphadenose. Zweifellos, sind aber auch akute Leukämien beschrieben, die in ursächlicher Beziehung zu einer Infektion standen. Diese kann man wahrscheinlich als das Bindeglied zwischen den Leukozytosen und den leukämischen Reaktionen einerseits und den chronischen andererseits betrachten.

Die ersten Symptome findet man meistens im Rachen oder in der Mundhöhle. Die Patienten klagen dann über Schluckbeschwerden und Schmerzen beim Kauen. Zum Teil treten Zahnfleischblutungen auf, die später schwer zu stillen sind; oder sie beginnt mit Schüttelfrost, Temperaturen usw. An allem sieht man, daß es sich um einen sehr schweren Prozeß handelt, denn der Kranke ist appetitlos, sein Sensorium ist getrübt und regelmäßig besteht Fieber. „Gerade die Kombination von Fieber, Erkrankungen der Mundhöhle und Blutungen ist für die akute Leukämie besonders typisch". (Morawitz)

Die Veränderungen der Mundschleimhaut sind meist schwersten Grades. Sehr oft wird Angina und schwerste Stomatitis gefunden. Die Schleimhaut des Mundes ist in ihrer ganzen Ausdehnung geschwollen und blutet bei dem kleinsten Anlaß, ja oft von selbst, und ist meist mit stinkenden Blutborken und weißen Membranen bedeckt. Manchmal sind auch die Tonsillen in der Hauptsache betroffen, und die Veränderungen des Zahnfleisches treten vollkommen zurück. Es handelt sich dann um gangränöse Anginen, die den ganzen lymphatischen Rachenring mit weißen Borken bedecken, unter denen sich Ulzerationen befinden.

Mit der Zeit hat sich meistens schon eine stärkere hämorrhagische Diathese manifestiert, die in der Haut zu kleinen oder größeren Blutungen Veranlassung gibt. Weiter führt sie oft zu Nasen- und Augenhintergrundsblutungen.

Im Gegensatz zu den chronischen Formen pflegen Milztumor und Leberschwellung nicht so ausgeprägt zu sein, und mitunter werden Drüsenschwellungen ganz vermißt. Manchmal sieht man sie am Halse vergrößert, was zum Teil auf entzündlicher Schwellung als Folge der Angina beruht, aber zum Teil auch auf rein leukämischen Infiltrationen. Eine vergrößerte Thymus ist bei Kindern oft zu perkutieren. Ebenfalls tritt manchmal Schmerzhaftigkeit der Knochen auf. Von Debray sind schwere multiple Gelenkschwellungen gesehen worden. Oft kommen Lähmungen der Gehirnnerven vor so z. B. des Akustikus; das Gehör nimmt ab, oder es bildet sich der Menière'sche Symptomenkomplex aus. Herz und Lunge sind meistens nicht verändert, ihr Zustand richtet sich nach der Stärke der Anämie. Im Harn wie bei den chronischen Formen vermehrte Harnsäureausscheidung.

Trotz all dieser Symptome sind wir doch nicht in der Lage, die Diagnose akute Leukämie zu stellen, da wir das Krankheitsbild differentialdiagnostisch von einer Sepsis nicht trennen könnten. Bei den akuten Formen ist deshalb das Blutbild besonders ausschlaggebend und Morawitz sagt: „Wenn also bei einem Menschen ziemlich schnell unter schweren fieberhaften Erscheinungen eine nekrotisierende Angina, eine schwere Stomatitis oder besonders eine hämorrhagische Diathese sich entwickeln, sollte man nie die Anfertigung eines Blutbildes versäumen". Das Blutpräparat gibt auch noch einen weiteren Aufschluß, nämlich über die Form der akuten Leukämie, ob es sich um eine myeloische oder lymphatische handelt.

Das Blutbild der akuten Myelose ähnelt dem der chronischen keineswegs. Die Leukozytenvermehrung ist gering und kann im Rahmen einer einfachen Leukozytose bleiben. Dagegen dominieren die Vorstufen der Granulozyten, also vor allem Myeloblasten und Promyelozyten, unvollkommen gekörnte Vorstufen der Myelozyten. Da diese Myeloblasten größeren Lymphozyten sehr ähnlich sehen, so ist es klar, daß die Beurteilung solcher Fälle große Schwierigkeiten bereiten kann.

Im Gegensatz zum vorigen ähnelt das Blutbild der akuten Lymphadenose dem der chronischen Lymphämie sehr. Nur treten hier häufiger atypische oder abnorm große Lymphozytenformen auf; so vor allem die Riederform, die immer auf einen sehr schweren Verlauf schließen lassen. Manchmal können auch vereinzelte Myelozyten auftreten, die man nach Dencke als „Reizungsmyelozytose durch lymphadenoide Wucherungen in den blutbildenden Organen" ansehen muß.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist immer sehr stark herabgesetzt. Ebenfalls findet man häufig kernhaltige Erythrozyten. Von Dalla Torre, Sabrazès und anderen Autoren sind bei einigen Myeloblastenleukämien in den Myeloblasten Einschlußkörperchen gefunden worden, Auersche Köper genannt, die nach Dalla Torre nicht mit der Azurgranulation identisch sind und als ein Produkt der Zellsekretion angesehen werden müssen. Ebenfalls sind sonstige Protoplasmaeinschlüsse gesehen worden, die wegen ihrer Farbreaktionen als Kernabschnürungen aufgefaßt werden mußten, zumal sie nur in Zellen mit Kernsegmentierungen und Kernzerfall festzustellen waren.

In neuerer Zeit ist eine weitere Möglichkeit gefunden worden, mit der man die beiden akuten Formen sicher trennen kann, was besonders bei der Myeloblastenleukämie wichtig ist. Nach Labbe, Marcel und Boulin ermöglicht dies der Adrenalinkonzentrationsversuch der Milz; denn nach intramuskulären Injektion von 1 mg. Adrenalin tritt bei der myeloischen Form eine Steigerung der Leukozyten um das Doppelte auf mit besonderer Vermehrung der Hämohistioblasten und Hämozytoblasten, und auch Auftreten von Myeloblasten mit Auerschen Körperchen. Gleichzeitig besteht eine Vermehrung der Erythrozyten um 200—300000. Die Reaktion bleibt auch bei Wiederholung immer die gleiche.

Die akuten Leukämien führen immer nach kurzer Zeit zum Tode. Die Kranken sterben meist an Entkräftigung, oder sie erliegen einer schweren Blutung. Manchmal setzt auch eine Sepsis ihrem Leben ein Ende. Ihr Verlauf ist sehr wechselnd, einmal führt sie in wenigen Tagen unter den schwersten Erscheinungen zum Tode, oder die Kranken werden im Verlauf von wenigen Wochen immer hinfälliger und anämischer und gehen so ihrem Ende langsam entgegen. Remissionen kommen bei ihnen sehr selten vor und in der Literatur ist nur ein Fall von Jackson beschrieben worden, bei dem eine 5 monatliche Remission nach intravenöser Hefennucleinsäureinjektion beobachtet worden, der aber bald darauf starb. Eine Heilung ist nicht möglich.

Die ungünstige Prognose der Leukämien und die Tatsache, daß man bis heute noch keinen sicher geheilten Fall einer echten Leukämie kennt, läßt auf die bisherige Therapie im Bezug auf ihren Wert keinen befriedigenden Schluß zu. Dies war bis vor wenigen Jahren noch bedeutend schlimmer, wo man mit Ausnahme des Arseniks nichts kannte, wodurch man die Krankheit günstig beeinflussen konnte. Wenn wir auch heute das Leben der Patienten nicht retten können, so ist es uns durch die moderne, spezifische Therapie doch möglich, sein Leben und seine Arbeitsfähigkeit für eine Reihe von Jahren zu erhalten.

Das ganze Krankheitsbild der Leukämie erfordert sowohl eine spezielle als auch eine allgemeine Therapie. Im Vordergrund der allgemeinen Behandlung heißt es vor allem das Allgemeinbefinden des Patienten so gut wie möglich zu bessern, und danach ihn möglichst lange so zu erhalten. Hierbei ist von ausschlaggebender Bedeutung die Ernährung, die sich aber nicht an ein bestimmtes Schema zu halten braucht. Von ihr hängt es ab, ob die stets eintretende Kachexie früher oder später stärkere Formen annimmt. Die Ernährung muß vor allem reichlich sein; die Kalorienzahl der Nahrung soll bei Leukämikern den normalen Bedarf etwas übersteigen, und die qualitative Zusammensetzung darf die gleiche wie beim gesunden Menschen sein. Die von Litten empfohlene Einschränkung der Kohlehydrate hat nichts besonderes gezeigt und wird heute auch nicht mehr eingehalten. Bei herabgesetzten Appetit muß man zu den verschiedenen Nährpräparaten greifen oder einer Insulinkur, um die genügende Kalorienzahl zu erreichen.

Nebenbei muß für die nötige Schonung und Ruhe des Patienten gesorgt werden. Bei den akuten Fällen ist der Kranke schon von selbst gezwungen, das Bett zu hüten, aber bei den chronischen Formen, die sich über Jahre hinziehen, kann man ihn unmöglich die ganze Zeit über ins Bett stecken; darum muß bei ihnen wenigstens dafür gesorgt werden, daß durch schwere Ueberanstrengungen der Stoffwechsel nicht zu sehr gesteigert wird. Bei sehr schweren Fällen ist die Fortsetzung der Arbeit zu untersagen, event. muß die Invalidisierung in ihre Rechte treten.

Von den Medikamenten ist das Arsen wohl das älteste. Wenn es auch in einigen Fällen versagt, so besitzt es heute doch noch das meiste Vertrauen, und nach heutigen Ansichten soll jede Leukämie einer Arsenkur unterworfen werden. Es wird in der Form der arsenigen Säure oder des Arsazetins verabreicht. Man gibt es am besten in langsam steigenden Dosen bis zu 0,15 p. d. und später in abfallenden. Vor allem muß es monatelang gegeben, die Präparate oft gewechselt und kombiniert dargereicht werden. Am besten ist die parenterale Zufuhr des Arsazetins subkutan; wird sie jedoch nicht vertragen, dann gibt man per os den Liquor Kalii arsenicosi, die Fowlersche Lösung oder das Levikowasser. Morawitz rät zu großen Dosen und behandelt seit Jahren nur mit Arsazetin. Nach Müller soll die Arsenbehandlung stets vorsichtig mit mittleren Dosen durchgeführt werden, unter fortwährender Kontrolle des

Blutbildes und der Temperatur; denn durch zu große Dosen kann die Zahl der weißen Blutkörperchen so bedeutend abnehmen, daß es zu einem richtigen Leukozytensturz bis auf normale, sogar subnormale Werte kommen kann, was immer mit Fieber und Verschlechterung des Allgemeinbefindens einhergeht.

Als weiteres Medikament spezifischer Wirkung wäre das Benzol zu nennen, das durch Koranyi wegen seines leukolytischen Effektes in die Behandlung der Leukämie eingeführt wurde. Nach Dazzi stammt bei der Benzoltherapie das leukolytische Ferment aus den zerstörten Leukozyten. Dieses Ferment, das Leukolysin, konnte er im Serum behandelter Tiere noch tagelang nach der letzten Benzolbehandlung nachweisen. Nach Ansicht anderer wie Gosio steckt die leukolytische Kraft bei Leukämikern im Blutserum selbst. An Hand von genauen Beobachtungen bei mehreren Leukämiefällen fand er, daß das Serum zu gewissen Zeiten vermehrt leukolytisch wirkt. Dadurch erklärt er sich die bei manchen Fällen vorkommenden und sonst nicht zu erklärenden Leukozytenstürze. Wenn er zur Zeit der erhöhten leukolytischen Kraft dies Blutserum auch auf die Zellen anderer Leukämiker einwirken ließ, so wirkte es auch diesen gegenüber vermehrt leukolytisch.

Die Verabreichung des Benzols erfolgt in 3—4 gr. p. d. in Gelouratkapseln mit Ol. olivarum aa. Man hat schon bis 200 gr. in einer Kur gegeben. Trotz der starken Leukozytenstürze empfiehlt Morawitz das Benzol nicht, da man die Nebenwirkungen nicht in der Hand hat. Diese bestehen in hartnäckigen Dyspepsien, Knochenmarks- und Nierenschädigungen. Als weitere Benzolschädigungen sah man eine Verödung des hämatopoetischen Apparates und schnelleres Fortschreiten der Kachexie. Nach Pulowski und Brehm soll es am besten mit Röntgenstrahlen kombiniert werden.

Durch das von Quinke und Pfeiffer empfohlene Tuberkulin hat man keinen Erfolg gesehen; im Gegenteil berichten verschiedene Autoren über starke Verschlimmerung der Krankheit, sodaß es heute vollkommen vergessen ist.

Mit der Möglichkeit rechnend, daß die akute Leukämie ähnlich wie die Plaut-Vincent'sche Angina eine Spirochätenerkrankung sei, haben Petren und Odin die Salvarsanbehandlung bei akuten Leukämien versucht. Bei einem akuten Fall mit schweren septischen Erscheinungen und vielen Myeloblasten hat Hoffmann 3mal in Abständen von drei Tagen 0,45 gr. Salvarsan gespritzt, wodurch die pathologischen Zellen aus dem Blute verschwanden und völliges Wohlbefinden einsetzte. Ebenfalls gelang es ihm bei einer chronischen lymphatischen Leukämie, die der Röntgenbehandlung gegenüber schon refraktär geworden war, durch Salvarsan das Leben der schon fast moribunden Patienten zu erhalten, das Blutbild zu bessern; die Leukozyten sanken und die Patientin war zuletzt beschwerdefrei.

Gegen die schwer gangränösen Veränderungen im Bereiche des Rachens und der Tonsillen empfiehlt Bertheau Neosalvarsaninjektionen. Er konnte an mehreren Fällen bei vorzüglicher,

örtlicher Wirkung fast immer Entfieberung nach 2 Injektionen zu je 0,45 gr. beobachten und starke Verbesserung des Allgemeinbefindens.

Von den Medikamenten ist noch Chinin, Phosphor und Eisen zu nennen, die früher viel gebraucht, heute aber meist verlassen sind. Die Eisentherapie hat allenfalls noch ihre Berechtigung, da sie einesteils beim Sinken des Hb. Wertes verwendet wird, anderenteils um den Eisenstoffwechsel in normaler Weise zu regeln, da die myeloische Milz diese Fähigkeit verloren hat. Chinin wird heute garnicht mehr gegeben. Von englichen Aerzten ist unter Phosphorölbehandlung Verkleinerung der Drüsen und Abnahme der Leukozyten beobachtet worden.

Auf Grund von Beobachtungen, daß bei Kranken, die gleichzeitig an Malaria und Leukämie litten, die Malariaanfälle eine starke Verminderung der weißen Blutkörperchen mit qualitativer Besserung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens im Gefolge hatten und daß die Malaria mit einer neutrophilen Leukopenie einhergeht, also die Knochenmarkszellen in ihrer Bildung durch den Parasiten geschädigt werden, und nicht zuletzt durch den bekannten Einfluß von Infektionen auf den Ablauf der Leukämie überhaupt veranlaßt, hielten sich verschiedene Autoren für berechtigt, die Leukämiekranken Malaria tertiana zu impfen. Rosenow versuchte es bei einem röntgenrefraktären Fall; nach 5 Malariaanfällen waren die Leukozyten von 114900 auf 32500 gefallen. Auch nach Coupierung der Anfälle durch Chinin hielt sich zuerst die Leukozytenzahl zuerst niedrig, stieg aber später allmählich wieder an. Als Nebenwirkung beobachtete er starken Rückgang des Hämoglobins und der Erythrozyten.

Aehnliche Beobachtungen machten Tommaso und Lucherini, denen es durch subkutane Injektion von 3 ccm. Blut eines Tertianafieberkranken gelang bei einer Leukämie eine Verminderung der Leukozyten von 250000 auf 6100 zu erreichen. Milz und Drüsenschwellungen gingen zurück und der Allgemeinzustand besserte sich für längere Zeit (nach 12 Anfällen).

Es war bekannt, daß die Milz viel leukozytenproduzierendes Gewebe enthielt, und darum versuchte man durch Exstirpation derselben eine Vermehrung der Leukozyten im Blute zu vermeiden. Es ist klar, daß eine Splenektomie nur bei den Patienten in Frage kommt, deren Gesundheitszustand noch nicht zu stark geschädigt ist. Bis 1905 hatte die Milzexstirpation bei der myeloischen Leukämie eine Mortalität von 86—96%. Es wurde deshalb streng davor gewarnt, weil auch der Nutzen zu zweifelhaft und die Erfolge höchstens Remissionen und keine Besserung brächten. Nägeli schreibt sogar: „Die Versuche durch Milzexstirpationen das Leiden zu heilen, sind als grobe Verirrungen und als völliges Verkennen des Wesens der Leukämie aufs schärfste zu verurteilen". Nach 1928 ist die Mortalität jedoch nach Statistiken von Mayo, Lecene und Aubertin auf 5% gesunken. Diese rasche Besserung der Prognose wird darauf zurückgeführt, daß eine Vorbehandlung mit Röntgenstrahlen stattgefunden hat, die zu einer Verkleinerung des

Milzvolumens und zu einer Besserung des Blutbildes vor der Operation führte. Deshalb wird sie heute noch des öfteren ausgeführt und in der Literatur haben Bykowa, Forni, Botta, Decastello mehrere Fälle mit gutem Erfolg beschrieben. Die Milzexstirpation hat eine sehr gute Wirkung, da mit der Milz 2–3 des die Leukozyten produzierenden Gewebes entfernt werden. (Stahl)

Von der Ansicht ausgehend, daß bei der Leukämie der Organismus gegen das Uebermaß von Leukozyten im Blut sich wehrt durch Bildung von leukolytischen und leukotoxischen Substanzen, führte Piazza Versuche durch Eigenblutbehandlung in 5 Fällen durch. Er machte mehrfache Injektionen von 2–8 ccm. Eigenblut. Die täglichen Blutuntersuchungen zeigten gewöhnlich gleich nach der Injektion einen Leukozytenanstieg bis 60000, der 2 Tage bestehen blieb und dann einem rapiden Leukozytensturz Platz machte. Vor allem gingen die unreifen Formen zugrunde. Bei Wiederholung der Injektionen war die anfängliche Vermehrung schwächer, dagegen trat die Leukozytenverminderung schneller auf. Bei der myeloischen Leukämie ist der Erfolg anhaltender und stärker als bei der lymphatischen. Die Wirkung führt Piazza auf eine durch Eigenblutinjektionen hervorgerufene Vermehrung der Leukolysine zurück.

Nicolau und Stönesen haben von denselben Gedanken ausgehend, eine Eigenbehandlungsmethode ausgearbeitet. Sie verwenden nicht Eigenblut, sondern „im Glase röntgenbestrahltes Eigenserum" und haben seine Wirkung auf die weißen Blutkörperchen beim Hunde und beim Menschen studiert. Wenn man röntgenbestrahltes Eigenserum auf das Blut von leukämiekranken Patienten in vitro einwirken läßt so tritt eine Verminderung der Leukozytenzahl des Blutes auf. Bei einem Fall von schwerer Leukämie, der ohne Allgemeinschädigung eine Röntgenbestrahlung nicht mehr vertragen hätte, erzielten sie durch intravenöse Injektion dieses bestrahlten Eigenserums und noch bei mehreren anderen myeloischen Leukämien gute Besserungen. Sie halten die Wirkung dieser Injektionen, also einer indirekten Verabreichung von Röntgenstrahlen, für eine gleiche wie bei der direkten Bestrahlung der Milz.

Was an sonstigen Maßnahmen und organtherapeutischen Versuchen bekannt ist, soll kurz abgetan werden. Die verschiedenen Organpräparate wie Knochenmark und Milztabletten sind heute ebenso wie die Bluttransfusion als völlig unwirksam verlassen. Die intraparenchymatösen Arseninjektionen in den Milztumor, die früher unter anderen häufig von Mosler angewandt wurden, sind ebenso nicht mehr zu empfehlen.

Ein großer Umschwung in der Therapie wurde durch den Amerikaner Senn gebracht, als er die Röntgenbestrahlung in die Behandlungsreihe der Leukämie eingliederte. Sie wird seit den Jahren 1903 geübt und ist unbedingt als die beste Behandlungsmethode anzusprechen, vorausgesetzt, daß sie kunstgerecht ausgeführt wird.

Unsere modernen Röntgenapparate, bei denen Fehler mit etwas Vorsicht vermieden werden können, leisten in der Hand des Erfahrenen bei der Behandlung der Leukämie ausgezeichnete Dienste. Schon nach wenigen Bestrahlungen erreicht man Remissionen; der Milztumor kann fast bis zur normalen Größe wieder zurückgehen und das Blutbild sich dem normalen wieder so stark nähern, daß man kaum noch imstande ist, die Diagnose Leukämie zu stellen, wenn nicht die leichte Vermehrung der Eosinophilen und der Mastzellen und ein vereinzelter Myelozyt zeigt, daß die Leukämie doch nicht ganz verschwunden ist. Der Allgemeinzustand des Patienten bessert sich zusehends, der Appetit wird wieder gut, die Anämie verschwindet, und der Kranke beginnt wieder zu hoffen.

Die große Frage, wie wirken die Röntgenstrahlen und wie ist durch sie die gewaltige Besserung zu erklären, hat die Forscher bis heute nicht in Ruhe gelassen, und ihren Arbeiten verdanken wir unsere heutigen Kenntnisse über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und die weißen Blutkörperchen.

Bei den Leukämien findet es sich zunächst einmal, daß auf die Röntgenbestrahlung ein unerwünschter Effekt eintritt, dadurch nämlich, daß eine starke Vermehrung der Lympho- und Myeloblasten einsetzt, und weiterhin ein erwünschter Erfolg, indem die übrigen Jugendformen (besonders die Myelozyten) zur schnellen Reifung gelangen. (Isaac) Nach seiner Ansicht liegt bei den Leukämien eine Verzögerung des Reifungsprozesses der Leukozyten zugrunde; und die Röntgenbestrahlung wirkt nicht etwa zerstörend auf die Zellen sondern nur wachstumerregend. Durch die Röntgenbestrahlung, als reizende Wirkung angesehen, wird bei der Leukämie gewissermaßen die Verzögerung des Reifungsprozesses beseitigt, die Isaac durch Untersuchungen des Blutes mittels Vitalfärbung zeigen konnte. Nach der Röntgenbestrahlung kommt es zunächst zu einem Anstieg der Leukozytenzahl, dann aber zu einem raschen Abfall, da die schnell gereiften Jugendformen zur Wanderung angeregt werden und in großen Mengen im Speichel (gelappkernige Leukozyten) und Darmtraktus (Lymphozyten) zur Ausscheidung gelangen. Myelo- und Lymphoblasten haben jedoch an dieser Ausscheidung nicht Teil, da nur reife Zellen wandern können.

Aus Arbeiten von Isaac und Danielian besteht eine Beziehung zwischen den Zellen im Speichel, die normalliter 40—150 Zellen im ccm. betragen, und der Zahl der Leukozyten im Blute. Schon beim normalen Menschen fallen die höchsten Zahlenwerte des Speichels mit den niedrigsten Blutleukozytenzahlen zeitlich zusammen, woraus man auf einen Abfluß der Leukozyten in den Speichel schließen kann. Bei der Leukämie kann die Zahl der Speichelzellen auf 40000—50000 vermehrt sein, aber immer findet man reziproke Zahlenverhältnisse im Speichel und Blut. In den ersten 24 Stunden nach Röntgenbestrahlung nehmen mit der anfänglichen Vermehrung der Blutzellen gleichzeitig die Speichelzellen ab, doch stegen sie in den nächsten 2—5 Tagen sehr stark an mit gleichzeitiger Abnahme der Leukozyten im Blut.

Auch in qualitativem Sinne tritt nach Bestrahlung eine Verschiebung des weißen Blutbildes auf, die bei der myeloischen Leukämie in einer bedeutenden Vermehrung der Mastzellen, der großen Monozyten auf 15% und der Eosinophilen bis auf 25% besteht. Die Anzahl der Erythrozyten und der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt in den ersten Tagen im geringen Maße, jedoch ändert sich dies Verhalten in den nächsten Wochen dahin, daß bei kleineren Dosen es zu einer Zunahme der Roten und des Hämoglobins, nach größeren Dosen es zu einer Abnahme kommt.

Einen weiteren Einfluß auf das Gewebe glaubt Freund gefunden zu haben, der bei myeloischer Leukämie Hauttumoren vor und nach der Bestrahlung histologisch untersuchte. Aus seinen Bildern schließt er, daß eine Umwandlung von Elementen des Bindegewebes, der Fettzellen, der Gefäßwandzellen in Leukozyten stattfindet. Infolge der Bestrahlung erfolgt dann das Umgekehrte, leukämische Leukozyten verwandeln sich wieder in Bindegewebszellen und Bindegewebe.

Es ist einleuchtend, daß wir durch diese Kenntnisse über die Wirkung der Röntgenstrahlen sowohl auf das Blut als auch auf die Blutkörperchen Richtlinien ausarbeiten können für die Art der Strahlentherapie und ihr Indikation.

Maßgebend dafür, ob ein Patient überhaupt bestrahlt werden darf, ist nach Ansicht der meisten Autoren der Allgemeinzustand des Patienten, das Blutbild und darin besonders die Zahl der Leukozyten. Eine Gegenindikation wurde im Bestehen von Fieber und Hämorrhagien gesehen. Anfangs bestrahlte man solange, bis die Zahl der Leukozyten auf normalen Wert gesunken war, wobei aber leicht ihre Zahl in so gefährlicher Weise vermindert wurde, daß die Kranken bald erlagen; darum setzte man später bei Zahlenwerten von 20 000 oder 40000 mit der weiteren Bestrahlung aus.

Durch obige Untersuchungen sind wir heute in der Lage, Indikation, Art und Dauer der Bestrahlung genau festzulegen. Greifen wir auf die obigen Untersuchungen von Isaac zurück, die die wachstumsfördernde Wirkung auf die unreifen Zellen behandelt, so können wir folgende Schlüsse für die zeitliche Anwendung der Röntgentherapie bei der Leukämie ziehen. „Es muß immer eine Latenzperiode zwischen den einzelnen Bestrahlungen eingeführt werden, die der Zeit entspricht, die die einzelne Zelle zur Reifung nötig hat. Rasch aufeinanderfolgende Dosen sind nicht ratsam, da nur die erste den Reifungsprozeß anregt, die anderen dagegen nur das Wachstum und die Vermehrung der Lympho- und Myeloblasten fördern. Die Latenzperiode steht nicht ohne weiteres fest, sie ändert sich je nach Zellart und Zellentwicklungsstadium während der Bestrahlung, sie kann daher nur durch eingehende Untersuchung des Blutes und Beachtung zahlreicher anderer Faktoren ermittelt werden" (Isaac).

Es gelang Gosio, eine Indikation für, bald gegen die Röntgenbestrahlung der Leukämien auszuarbeiten, als er sah, daß der

Einfluß einer Adrenalininjektion auf das weiße Blutbild, den Abel und Frey zuerst gefunden hatten, im Gefolge von Bestrahlungen sich änderte. „Während der noch unbestrahlte Kranke eine positive Adrenalinprobe zeigt — diese besteht in einer merklichen Vermehrung der Zahl der weißen Blutkörperchen, verbunden mit einer Aenderung der Formel in Bezug auf eine Linksverschiebung —, wird im Gefolge der Röntgentherapie diese immer weniger ausgesprochen, bis sie schließlich negativ wird, dies in Bezug auf die besondere Blutbildformel bei der Leukämie" (Gosio). Nach seiner Ansicht liegt die praktische Bedeutung dieser Erscheinung darin, daß ein „positiver Ausfall für eine Indikation zur Fortsetzung der Bestrahlung spricht, während ein negativer Ausfall ein Zeichen zur Unterbrechung derselben bedeutet; denn eine weitere Bestrahlung hätte eine Stabilisierung und stärkere Anämie des Patienten zur Folge".

Die meisten Fälle der chronischen Leukämie werden durch die kunstgerecht durchgeführte Strahlentherapie stark gebessert. Nach einer Zusammenstellung einer größeren Zahl behandelter Leukämien soll bei den Myelosen in 90% und bei den Lymphämien in 70% ein gutes Resultat erzielt werden können.

An erster Stelle der allgemeinen Röntgentherapie steht die individualisierende Behandlung, der nur unter ständiger Kontrolle von Temperatur, Allgemeinbefinden, Herztätigkeit und Blutbild gerecht werden kann. Sorgfältige Behandlung des Allgemeinzustandes ist selbstverständlich, und gleichzeitige Arsenkuren werden dringend empfohlen. Je heftiger die Entwicklung des Krankheitsbildes vor sich geht, desto milder muß die Bestrahlung sein; überhaupt gibt man bei der Röntgenbestrahlung heute nicht mehr die von Holzknecht angewandten hohen Dosen, sondern nur schwache, selbst bei Kranken in gutem Kräfte- und Ernährungszustand, um das plötzliche Auftreten von großen Mengen von Zerfallsprodukten in kurzer Zeit im Körper zu unterbinden. Bei den massiven Dosen erreicht man schnell eine starke Milzverkleinerung und ein normales Blutbild, aber die Nebenerscheinungen sind so übel, daß man ganz davon abgekommen ist. Vor allem sieht man meist schon früher als sonst Rezidive auftreten, die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie der Therapie sehr hartnäckigen Widerstand leisten. Bei den kleinen Dosen dagegen ist der Erfolg fast derselbe, nur langsamer, aber dafür halten die Remissionen bedeutend länger an.

Die von manchen Autoren berichteten, unbefriedigenden Resultate erklären sich häufig durch unzweckmäßiges Vorgehen bei der Bestrahlung. Von Intensivdosen ist unter allen Umständen abzusehen (Bardachzi). Ferner ergibt die Beobachtung des Krankheitsverlaufes der röntgenbestrahlten Leukämien, daß sich die Resultate seit der Verbesserung der Apparate, die eine Verstärkung der Tiefendosis zur Folge hat, verschlechtert haben. Nach Holzknecht sind daran außer den zu großen Einzeldosen noch die zu kurzen Intervalle, deren Dauer allgemein vom Blutbefund abhängig gemacht wird, schuld. „Nun ist nicht jeder Leukozytenanstieg Indikation zur

Wiederholung der Bestrahlung, da mehrfache Kontrolle während der Serienpause eine wellenförmige Kurve, also spontane Remissionen der Zwischenanstiege ergibt. Die fälschlicherweise nach jedem solchen Anstiege applizierte Bestrahlung führt zu vorzeitige Erschöpfung des hämatopoetischen Apparates" (Holzknecht).

Bei den Myelosen soll immer zuerst die Milz bestrahlt werden. Nach Bardachzi können schon kleine, nur auf die Milz applizierte Strahlenmengen günstige Wirkungen zeigen. Diese Beobachtung spricht dafür, daß bei myeloischer Leukämie der Sitz der Erkrankung zumindest häufig in der Milz gelegen ist. Auch Rikl hat bei 31 Fällen myeloischer Leukämie durch alleinige Milzbestrahlung im Verlauf von verschiedenen Bestrahlungsserien gute Erfolge erzielt. Die Vervollkommnung der Apparaturen ermöglicht bei der Bestrahlung der leukämischen Milz eine so weitgehende Schonung der Haut, daß auch bei Rezidiven die Bestrahlung ohne Schädigungsgefahr wiederholt werden kann.

Die Milzdosis kann bei der myeloischen Leukämie durch gleichzeitige Bestrahlung der Knochen und der Wirbelkörper abgekürzt und unterstützt werden. Jedoch hat Pfahler die ursprünglich von ihm propagierte Bestrahlung des Knochenmarks bei Myelosen wieder aufgegeben, eine Ansicht, zu der auch Bardachzi gekommen ist. Die Applikationsart ist nach Holzknecht folgende: „Auf die räumliche Homogenität wird verzichtet, da es günstiger zu sein scheint, wenn Teile der Milz, der Drüsen, des Knochenmarks nur wenig getroffen werden. Die Serie soll nur aus ein bis zwei Einzelbestrahlungen bestehen, mit je $^1/_3$ HED. Oberflächendosis durch 4 mm Al. bei mäßiger Spitzenspannung (100 kv. max.)".

Die amerikanischen Forscher Kenneth, Golden, Edsall und Mc Alpin sind auf Grund ihrer Erfahrungen heute (1931) zu folgender Behandlungsweise gekommen. Bei der myeloischen Leukämie wird nur die Milz bestrahlt. Bei einer Scheitelspannung von 200 kv, einem Filter von 0,5 mm Cu, und einem F.H.A. von 50 cm. gibt man bei der Milz $^1/_8$ HED pro dosi und eine Feldgröße von 15:15 cm. Nur in Fällen, bei denen die Leukozytenzahlen nicht absinken wollen, wird die Dosis pro Sitzung auf $^1/_5$ HED erhöht. Das Intervall zwischen 2 Behandlungen beträgt eine Woche, um jede unerwünschte Reaktion zu vermeiden. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, bis die Leukozytenzahl auf 15000—18000 abgesunken ist; dann größere Intervalle und erst dann erneute Bestrahlungen, wenn die Leukozyten wieder zunehmen.

Bei den lymphatischen Leukämien kommt zu der meist ausgeführten Milzbestrahlung noch die der Lymphknoten hinzu. Nach den oben genannten Amerikanern werden die oberflächlichen Lymphknoten mit 125—135 kv. Scheitelspannung unter 3 mm Al-Filter bei einem F.H.A. von 25 cm. mit $^2/_3$ — $^3/_4$ einer HED. in einer Sitzung bestrahlt. Zur Rückbildung genügt meist eine Bestrahlung. Bei den tiefer liegenden abdominellen oder mediastinalen Lymphknoten soll man unter denselben Betriebsbedingungen, wie bei der Bestrahlung der Milz, $^1/_8$ HED. pro Bestrahlung geben. Auch

Bardachzi empfiehlt, bei Lymphämien möglichst weiche Strahlen in möglichst geringer Dosis auf die Lymphdrüsen zu applizieren.

Da Kranke mit gleichem Blutbild ganz verschieden auf die Röntgenbestrahlungen ansprechen können, so dürfen wir aus dem Blutbefund allein keine prognostischen Schlüsse ziehen. Aus Erfahrungen wissen wir aber, daß die Zahl der Blutplättchen eine besondere prognostische Bedeutung besitzt. Nach Minot und Thomas sind nach Bestrahlungen sehr starke Senkungen derselben prognostisch ungünstig, aber auch eine erhebliche Steigerung nicht erwünscht. Ebenso ist plötzliche spontane Vermehrung der Blutplättchen, besonders beim Auftreten von Megakariozyten ein ernstes Symptom. Für die Prognose ist die Gesamtzahl der Leukozyten nicht so wichtig, wie der Prozentsatz der unreifen Formen. Mehr als 10% jugendliche Zellen bedingen einen ungünstigen Ausgang. Bei prognostisch günstigen Fällen sinkt nicht nur die Gesamtleukozytenzahl ab, sondern auch der Prozentsatz der jugendlichen Formen; bleibt dieser hoch, ist der Fall prognostisch ungünstig.

Neben diesen Organbestrahlungen sind Ganzbestrahlungen des Körpers ausgeführt worden. Nach Teschendorf bewähren sich diese viel mehr, als die Milzbestrahlungen, insofern sie in regelmäßigen Abständen durchgeführtwerden. Er empfiehlt, 1—3 mal wöchentlich eine Bestrahlung, 5 Min. von vorn und 5 Min. von hinten, aus 180 cm Abstand bei Cu-Filterung und 6 M. A. Röhrenbelastung ½—2 HED. zu geben. Die Bestrahlungsbedingungen können den einzelnen Patienten angepaßt werden. Es kommt ihm sehr darauf an, die Leukozytenkurve konstant zu erhalten, als sie bis auf normales Maß herabzusetzen. Unter dieser Bedingung bleiben die Patienten für sehr lange Zeit arbeitsfähig. Indikation, besteht besonders bei den Personen, die gegen Milzbestrahlung refraktär sind. Nach seiner Ansicht ist die Wirkung die gleiche, wie bei der Milzbestrahlung, und die Remissionen scheinen länger anzuhalten.

Auch Dale hat unabhängig von Teschendorf eine Totalbestrahlungsmethode ausgearbeitet, jedoch werden Kopf, Hals und Genitalien bedeckt. Er gibt in einer Zeit von 4 Tagen bis 5 Wochen tägl. 12—18 Min. lange Bestrahlungen, im ganzen ¼ — ⅕ einer HED. in jeder Serie. Auch nach seiner Ansicht ist die generelle Bestahlung der ganzen Körpers der lokalen Bestrahlung der Milz überlegen, da sie schonender ist, und der Patient wird durch eine längere Zeit kontinuierlich arbeitsfähig gehalten.

Nemenow tritt dafür ein, Leukämien mit kleinen Dosen und möglichst langen Intervallen zu bestrahlen, um eine plötzliche Veränderung im Purinstoffwechsel zu vermeiden. Nach Jugenberg geht die Schwere des Krankheitsbildes parallel mit Veränderungen im Purinstoffwechsel, also mit einem Steigen des Harnsäurespiegels im Blut. Damit der Körper nicht mit Harnsäure überlastet wird, soll nach Nemenow den Milzbestrahlungen eine Bestrahlung der Niere vorausgeschickt werden. Diese bewirkt, daß das infiltrierende myeloische bzw. lymphatische Gewebe in ihr zum Verschwinden

gebracht und dadurch die Funktion der Niere gebessert wird. Er soll allein nach diesen Nierenbestrahlungen mit 1/3 — 1/4 einer HED. schon Besserungen gesehen haben. Gleichzeitig muß durch passende Diät, die Niere geschont und der Organismus vor Ueberladung mit exogener Harnsäure geschützt werden.

Eine weitere lokale Applikation von Röntgenbestrahlungen ist bei der therapeutischen Beeinflussung des leukämischen Priapismus angezeigt. Man versuchte diesen Priapismus, der oft wochenlang besteht und Schmerzen quälendster Art bereiten kann, früher durch kalte Bäder, Pantopon, Bromural oder intravenöse Papaverineinspritzungen zu behandeln, was aber bei hartnäckigen Fällen nicht zum Ziele führt. Stern und Kranie haben je einen Fall von leukämischen Priapismus durch drei Bestrahlungen des Penis, unter Abdeckung der Glans, heilen können. Bereits nach der ersten Bestrahlung ließ die Schmerzhaftigkeit nach, und nach weiteren 2 Bestrahlungen wurde er als völlig normal befunden. Ein Rückfall trat nicht auf, jedoch bestand Impotentia coeundi, die Stern auf Leukämie zurückführt.

Als neueres leukozytenzerstörendes Mittel wurde von v. Noorden und Falte in der Behandlung der Leukämie das Thorium X eingeführt. Man gibt 3000000 Macheinheiten intramuskulär oder intravenös, nachdem man es vorher mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt hat. Man erzielt ähnliche Resultate, wie mit der Röntgenbehandlung, jedoch sind diese nicht so befriedigend, da man des öfteren schon Schädigungen von Seiten der Verdauungsorgane und der Leber gesehen hat. Das Thorium X wird durch den Darm ausgeschieden, und man schützt ihn am besten, indem man breiige Kost gibt, für guten Stuhl sorgt und wenn nötig, hohe Einläufe macht.

Durch diese Ergebnisse veranlaßt, ist man zu Radiumbestrahlung selbst übergegangen, die in letzter Zeit immer mehr Boden faßt. Sie leistet sowohl bei der myeloischen als auch bei der lymphatischen Leukämie Gutes. Die Wirksamkeit der Radiumbestrahlung nimmt auch bei jahrelanger Behandlung nach Dautwitz nicht ab. Da röntgenunempfindliche Fälle durch sie noch oft günstig beeinflußt werden können, so wird sie besonders bei den Fällen verwandt, die gegen Röntgenstrahlen schon refraktär geworden sind. Daher erklären sich auch manchmal die schlechten Ergebnisse, weil sie eben meist bei nur späten Fällen angewandt wird.

Bei leukämischen Myelosen wirkt Radiumbestrahlung langsamer und weniger intensiv als Röntgenbehandlung, die Remissionen sind kürzer, aber der Allgemeinzustand bessert sich rascher und üble Nebenwirkungen fehlen. Bei den Lymphämien kann man rasche Verkleinerung der Lymphknoten, relativ geringe Wirkung auf die Leukozytenzahl, aber rasche und ausgiebige Wirkung auf das Allgemeinbefinden konstatieren. Man soll Radium dann anwenden, wenn man schonende Wirkungen langsam erzielen will, besonders auch dann, wenn schon Kachexie und Anämie besteht. Will man schnell und intensiv wirken, so ist Röntgenbehandlung angezeigt

(Spengler). Trotz der gemachten guten Erfahrung darf die Radiumbestrahlung das Röntgenverfahren nicht verdrängen, sondern dasselbe nur ergänzen. (Jagic)

Bei der lymphatischen Leukämie wirkt vor allem nach Dautwitz die durch die Strahlung hervorgerufene Fernwirkung, welche auch die nicht bestrahlten Drüsen erreicht. Die Bestrahlungen selbst sollen nur von der Oberfläche des Körpers aus ausgeführt werden. Brown verteilt mehrere Radiumträger über der Milz. Das Radiumpunktierverfahren wird abgelehnt, dagegen ist die Möglichkeit einer intravenösen Injektion von Radiumchlorid in der Literatur erwähnt.

Die Therapie der akuten Leukämien beschränkt sich fast ausschließlich auf die Behandlung der Mundhöhlenaffektionen und der Blutungen. Sonst ist die Therapie die gleiche, wie bei den Infektionskrankheiten. Ueber die Erfolge mit Neosalversan ist weiter oben ja schon berichtet. Mit spezifischen Mitteln hat man bisher noch wenig Erfolg gesehen, außer Morawitz, der in einem Falle Thorium X injiziert hatte. Bei der Röntgenbestrahlung muß sehr vorsichtig dosiert werden, da bei den akuten Formen viel leichter plötzliche Leukozytenstürze vorkommen Und nach Ansicht der meisten Autoren ist sie völlig zwecklos und bedingt meist nur einen früheren Tod des Patienten. Ebenfalls bleiben durch Radium die akuten Fälle nach Brown ausnahmslos unbeeinflußt.

Trotz der vielen Behandlungsmethoden besitzen wir nicht eine, die allein die Krankheitserscheinungen der Leukämie bessern kann; darum ist heute nach der Ansicht der meisten Autoren die kombinierte Therapie am Platze, wobei Arsen, Röntgen- und Radiumbestrahlungen die Hauptrolle spielen. Vor allem ist eine strenge, individuelle Behandlung nötig, die sich nach dem Krankheitszustande, der Konstitution des Patienten und dem Blutbild zu richten hat.

Wenn wir den Wert unserer ganzen Therapie, die ohne Zweifel schöne Erfolge aufzuweisen hat, abschätzen wollen, so müssen wir uns die Frage vorlegen, ob wir durch unsere Maßnahmen nur ein Symptom der Leukämie gebessert haben, — durch die Verminderung der Leukozyten, — oder ob wir dem Kranken wirklich geholfen haben. Nach Ansicht von F. Müller, Nägeli, und Bardachzi sind wir berechtigt, diese mit einem Ja zu beantworten. Dabei spielt die in letzter Zeit lautgewordene Frage, ob durch Röntgentherapie die Lebensdauer verlängert werden könne oder ob es uns durch sie nur gelinge, die Kranken über die letzten Jahre beschwerdefrei zu halten, keine Rolle; denn einen unbedingten Erfolg sehen wir schon in der Besserung des Allgemeinbefindens des Patienten. Sein Appetit wird reger, seine Anämie wird schwächer, seine Kräfte nehmen zu, und während mehrerer Jahre kann er seiner Arbeit nachgehen. Ziehen wir den Schlußstrich, so können wir sagen, daß durch unsere Therapie der Krankheitszustand gebessert und dem Patienten geholfen werden kann, doch sind wir uns dabei darüber klar, daß eine Heilung der Leukämie nicht möglich ist, und müssen heute noch sagen, die Leukämie ist eine tötliche Krankheit.

Im Laufe der letzten 5 Jahre wurden auf der inneren Abteilung des Juliusspitals 20 Fälle von den verschiedenen Formen der Leukämie beobachtet und sollen nun im folgenden näher besprochen werden. Von 16 chronischen Fällen gehören 8 der myeloischen und 8 der lymphatischen Form an. Die restlichen 4 waren akute Fälle und zwar 3 lymphatische und eine myeloische.

Aus den Anamnesen der 8 chronischen Myelosen wäre allgemein zu bemerken: Das Alter des Patienten liegt zwischen 40 und 63 Jahren, mit Ausnahme 2er Patienten von 28 und 36 Jahren. Die ersten Symptome, die für Leukämie verdächtig sind, liegen bei 5 Patienten 1 Jahr und weniger zurück, während bei 2 Kranken schon vor 2 Jahren und bei einem vor 4 Jahren die Diagnose gestellt wurde. Bei den übrigen 5 wurde sie hier gestellt. Die allgemeinen Symptome waren die gewöhnlichen. Klagen über Müdigkeit, Abmagerung, Blässe und Erbrechen wurden in 6 Fällen und über Durchfälle und langdauernde Darmstörungen in 4 Fällen angegeben. Leichte Temperaturerhöhungen sind nur bei zweien aufgetreten. Alle Kranke, auch die schon vorher bestrahlten, suchten wegen Schmerzen im Oberbauch das Spital auf.

Beim Status finden wir bei allen eine starke Blässe, welke Haut und schlecht durchblutete Schleimhäute. Der Milztumor wurde in den meisten Fällen sehr groß gefunden; er reichte manchmal bis zum Nabel und etwas über die Mittellinie bis nach rechts hin, in zwei Fällen sogar unten bis zur Beckenschaufel, oben bis zur 4. Rippe und nach rechts handbreit über die Mittellinie. Der Milztumor wurde einmal höckrig und sehr schmerzhaft gefunden. Bei zwei Fällen war die Leber leicht vergrößert.

Der Blutstatus ergab folgendes Resultat. In allen Fällen ist der Hb. Wert herabgesetzt. Er schwankt zwischen den Werten von 31—74%, und liegt meist bei 50%. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist vermindert; ihre Menge beträgt 3,2 — 3,8 Millionen und in zwei Fällen 2,3 und 2,7 Mill. Die Leukozytenzahl hält sich in großen Breiten. Bei 5 Fällen liegt sie zwischen 120000 — 200000 und bei den beiden letzten bei 19600 und 7800. Bei Fall 3 wurde einmal sogar 4000000 Leuko. gezählt. Bei der Differenzierung wurden 78—98% Granulozyten gefunden, der Rest bestand aus Lymphozyten und Mastzellen. Von den myeloischen Zelien fielen prozentual 44—76% auf die Polymorphkernigen davon wieder rund 18% auf Myelozyten und 23% auf Myeloblasten. Stabkernige und Monozyten wurden nur vereinzelt gefunden.

Von den 8 Fällen, die ins Juliushospital kamen, wurde bei dreien bereits vor Jahren die Diagnose der Leukämie gestellt, sie sind auch schon draußen bestrahlt worden. Einer (Fall 1) wurde bereits seit 4 Jahren bestrahlt, doch ist aus der Krankengeschichte nicht zu ersehen, wie die Bestrahlungen vertragen, noch welche Erfolge erzielt wurden. Der Befund bei diesem Patienten war während seines Aufenthaltes im Spital sehr wechselnd, aber meist äusserst schlecht. Besonders hartnäckige Darmstörungen und hohes Fieber bis zu 39° hielten ihn ständig bettlägerig. Er ist auf eigenen

Wunsch trotz sehr schlechter Prognose nach Hause entlassen worden. Von den beiden anderen Kranken, bei denen vor zwei Jahren die Erkrankung festgestellt worden war, ist der eine draußen einmal der andere zweimal bestrahlt worden. Der weitere Verlauf war folgender: Der letztere Patient (Fall 3) bekam im Juliusspital zwei Bestrahlungen, die gut vertragen wurden; darauf eine Remission von 7 Monaten. Er kam zur Nachbestrahlung, darauf folgte eine Besserung von 4 Wochen. Er ist nicht mehr zur Nachbestrahlung erschienen. Der andere Patient (Fall 2) wurde 4 mal bestrahlt mit anschließenden Remissionen bis zu 4 Monaten.

Bei den übrigen 5 Fällen konnte durch die angewandte Therapie bei 4 Patienten eine Besserung erzielt, und sie für einige Zeit beschwerdefrei entlassen werden. Die Dauer der einzelnen Remissionen war in den einzelnen Fällen sehr verschieden und schwankte zwischen 1 bis zu 5 Monaten. Nur bei einem Patienten (Fall 5), der schon in sehr schlechtem Zustand in die Klinik kam, wurde keine Besserung erzielt. Er vertrug die Bestrahlungen sehr schlecht und wurde auf eigenen Wunsch entlassen.

Die Behandlungsdauer im Juliusspital währte in 4 Fällen bis zu 2 Monaten und dehnte sich bei den anderen über 4, 6, 14 und 20 Monate aus. Außer Fall 1 und 5 wurden alle Fälle gebessert entlassen, das heißt in einem Stadium der Remission. Im Allgemeinen wurden die Bestrahlungen und die sonstige Therapie immer gut vertragen und reaktionslos aufgenommen.

Ueber den weiteren Verlauf der Leukämie wissen wir leider nicht bei allen zu berichten, da sich einige Patienten nicht mehr zur Nachbestrahlung eingefunden und der klinischen Kontrolle entzogen haben. Die Krankheitsdauer der einzelnen Fälle seit dem Erkennen der Leukämie bis zum Tode der Patienten bzw., wenn sie noch leben, bis heute, ist folgende: Bei Fall 1 und 3 währte die Erkrankung 4 Jahre, bei Fall 2 und 6 zweieinhalb Jahre. Bei Fall 4 sind seit Beginn schon $4^1/_2$ Jahre verstrichen; er lebt heute noch und kommt manchmal zur Nachbestrahlung und es geht ihm gut. Bei Fall 5, 7 und 8 wissen wir nichts über ihren Verlauf.

Da oben über die Anamnese und über den Status dieser myeloischen Leukämien im allgemeinen schon berichtet worden ist, und sie auch meist nicht aus dem Rahmen einer klassischen Leukämie herausfallen, so soll jetzt der klinische Verlauf der einzelnen Fälle nur während der Behandlung im Juliusspital kurz angegeben werden.

Fall 1.

Adolf G.: 47 Jahre. Seit 4 Jahren Leukämie festgestellt und in verschiedenen Serien draußen bestrahlt worden. Aufn. 20. 8. 28. Befund: Blässe, starker Milztumor, Darmstörungen. Blutstatus: Hb. 60%, Rote 3,8 Millionen, Leuko 120000 (Myelozyten, Myeloblasten). In nächster Zeit Befund wechselnd. Starke Darmstörungen und Fieber bis 39°. Am 7. 9. Zustand äußerst schlecht, Leukoz. 180000. Auf eigenen Wunsch entlassen. Zu Hause bald ad exitum. (Nr. Diar. Nb. 47).

Fall 2.

Babette K.: 56 Jahre. Seit 2 Jahren Leukämie festgestellt und einmal draußen bestrahlt. Aufnahme 29. 5. 30. Befund: Starker Milztumor, Blässe, Temperatur. Blutstatus: Hb. 60%, Rote 3,2 Mill. Leuko. 1,6 Mill. (viele Myeloblasten, Myelozyten, kaum Lymphozyten). Am 8. 5. Rö-Bestr. Milzschmerzen stärker, Temp. ruhiger. Sonst allgem. gebessert. 13. 5. Leukoz. 130000. Nach 14 Tg. entl.. Wiederaufnahme 24. 5.. Wesentlich erholt, Milz kleiner. Therap: Solarson, Astonininjekt., Calomel, Schlafmittel. Am 4. 6. Rö-Bestr. 4 Felder. Vorher Blutst.: Leukoz. 240000 (viele Myeloz., Myeloblasten). Am 12. 6. entl. Zustand wesentlich besser, kein Fieber, Leukozyten 110000 und Gewichtszunahme. Zu Hause Arsentriferrol. Remission von 4 Monaten. Am 17. 9. zur Wiederbestr. Bef. Milz bis Nabelhöhe, Hb. 75%, Rote 4 Millionen, Leukoz. 140000. Dann Rö-Bestr. 3 Felder dann entlassen. Sie kommt am 23. 10. ad exitum. (Nr. Diar. Nb. 61).

Fall 3.

Anastasia N.: 28 Jahre. Seit 2 Jahren Leukämie festgestellt, und zweimal draußen bestrahlt worden. Aufn. 4. 1. 28. Befund: Milztumor, Blutst.: Hb. 40%, Rote 3,4 Mill. Leukoz. 180000 (Poly. 50%, Myelobl. 21%, Myeloz. 19%, Eos. 3%, Lymphz. 3%). Am 9. 1. und 18. 1. Rö-Bestr. Blutst.: am 23. 1. Hb 70%, Rote 3,5 Mill., Leuko. 100000. Milztumor kleiner, Befinden gut, entlassen. Anschließend eine Remission von 7 Monaten. Wiederaufnahme am 19. 8. Milztumor stark vergrößert. Blutstatus: Hb. 38%, Rote 2 Mill., Leuko. 1200000 (Poly. 28%, Stabk. 2%, Myeloz. 36%, Myelobl. 31%, Eos. 1%, Lymph. 2%). Am 21. 8. Rö-Bestr. zwei Felder. Am 24. 8. Leuko. 4000000. Patientin fühlt sich nach Bestr. wohler und wird entlassen. Am 23. 9. kommt sie zur Wiederbestr. Blutst.: Hb. 40%, Rote 2 Mill. Leuko. 2500000. Im Blutbild viele Myelozyten und Uebergangsformen. Sie wird entlassen kommt aber nicht mehr zur Wiederbestrahlung und stirbt am 16. 12. 29. (Nr. Diar. Nb. 49).

Fall 4.

Bonifaz. B.: 40 Jahre. Aufnahme 20. 9. 27. Befund Milztumor Blutst.: Hb. 68%, Rote 3,2 Mill., Leuko. 19600 (Poly. 76%, Myelobl. 3%, Myeloz. 8%, Lymph. 13%). Am 23. 9. Rö-Bestr. 3 Felder und

am 26. 9. 4 Felder. Milz leicht zurückgegangen, am 27. 9. auf Wunsch entlassen. Kommt am 26. 1. 28. zur Wiederbestrahlung. Blutbild völlig normal. Wird bis heute in Abständen von 6 bis 10 Wochen bestrahlt und lebt heute noch. Es geht ihm gut, Milz kaum vergrößert. (Nr. Diar. Nb. 40).

Fall 5.

Anton R.: 57 Jahre. Aufnahme am 7. 5. 27. Befund: Kindskopfgroßer Milztumor. Blutst.: Hb. 31%, Rote 1,6 Mill., Leuko. 150600 (96% Poly. 4% Lymph.). Am 11. 5. und 16. 5. Rö-Bestr. Befund am 17. 1. Zustand sehr schlecht. Blutst.: Hb. 18%, Rote 1,6 Mill., Leuko. 108600 (Poly. 93%, Lymph. 7%). Am 18. 5. auf eigenen Wunsch bei sehr schlechtem Zustande entlassen. Wann gestorben unbekannt. (Nr. Diar. Nb. 31).

Fall 6.

Conrad Sch.: 47 Jahre. Aufn. am 21. 10. 29. Befund: großer Milztumor. Blutst.: Hb. 55%, Rote 3,2 Mill., Leuko. 200000 (viele Myeloz. u. Myeloblasten). Am 23. 10. u. 25. 10. Rö-Bestr. je 2 Felder. Patient fühlt sich besser, ist bei gutem Appetit, Milz ist kleiner geworden. Weitere Rö-Bestr. am 4. 11. und 7. 11. Darauf wird er gebessert entlassen. 2 Monate später wiederbestrahlt am 14. 1. Milztumor kleiner, Leuko. 92000. Auf 4 Wochen entlassen. Am 26. 2. Wiederbestrahlung 2 Felder. Anschließend eine Remission von 5 Monaten. Am 8. 7. Wiederaufnahme und Bestrahlung. Die Milz war wieder stark geschwollen, das Befinden des Patienten aber gut. Gebessert entlassen, Remission von 1—2 Monaten. Wiederaufnahme am 22. 10. und Nachbestrahlung. Leuko. 185600. Anschließend wieder gebessert, entlassen bei gutem Aussehen, kein Gewichtsverlust. Wiederbestrahlt am 16. 12. 3 Felder. Entlassen. Zustand verschlechtert sich und Patient kommt Anfang 1931 ad exitum. (Nr. Diar. Nb. 55).

Fall 7.

Anna S.: 63 Jahre. Aufn. 6. 8. 30. Befund: Starke Blässe, kopfgroßer Milztumor. Blutst.: Hb. 53%, Rote 2,75 Mill., Leuko. 78600 (Poly. 60%, Myeloz. 18%, Ly. 18%, Mono. 1%, Stab. 3%). Am 8. 8. Rö-Bestr. 2 Felder und am 20. 8. und am 21. 8. je zwei Felder. Befinden besser und Milz kleiner. Blutstatus: am 23. 8. Hb. 45%, Rote 2,4 Mill., Leuko. 4500 (Poly. 32%, Mono. 10%, Ly. 55%). Wird in gutem Zustand entlassen, ist aber nicht mehr zur Nachbestrahlung erschienen. Ueber den weiteren Verlauf wissen wir nichts. (Nr. Diar. Nb. 71).

Fall 8.

Berta V.: 36 Jahre. Aufn. am 28. 7. 26. Befund: Starker Milztumor. Blutst.: Hb. 74%, Rote 2360000, Leuko. 137200 (Poly. 44%, Ly. 3%, Mono. 1%, Myeloz. 18%, Myelobl. 27%, Mastz. 4%).

Am 2. 8. Rö-Bestr. der Milz 4 Felder. Ohne Reaktion vertragen. Befinden der Patientin besser. Blutst. am 13. 8.: Leuko. 37 200. Auf Wunsch entlassen. Kommt nach 2 Monaten zur Wiederbestr. bei gutem Aussehen und Wohlbefinden. Blutst. am 30. 9.. Leuko. 94 000 (Poly. 60%, Ly. 5%, Myeloz. 31%, Myelobl. 4%). Wird bei gutem Befinden entlassen und ist nicht mehr zur Bestrahlung erschienen. (Nr. Diar. Nb. 31).

Bei den chronischen lymphatischen Leukämien liegt das Alter der Patienten bedeutend höher und bewegt sich zwischen 54 und 72 Jahren. Nur im Falle 9, der im 50. Jahre ins Spital kam, wurde bereits mit 42 Jahren die Diagnose Leukämie gestellt. Das Auftreten der ersten Erscheinungen, die die Kranken zum Arzte führten und die an Leukämie denken ließen, wurde von den Patienten vor 2—6 Monaten angegeben, und nur einmal vor 3 Wochen. Bei 3 Fällen bestehen sie in Hustenbeschwerden, schlechtem Appetit, starker Atemnot, gespannter Leib. Schmerzen des Rippenbogens und der Mamillen werden zweimal angegeben, ebenso Drüsenschwellungen am Kinn, in der Leistengegend und Achselhöhle. Vereinzelt begannen die Beschwerden mit Gesichtsschwellungen, Schluckbeschwerden, Kopfschmerz, Temperaturen, schlechtem Stuhlgang und unter Auftreten von roten Flecken an Extremitäten und Bauch. Zahnfleischblutungen wurden zweimal (Fall 10 u. 14) beobachtet. Jedoch handelt es sich hier wahrscheinlich um Uebergang von der chronischen Form in eine akute, da beide Patienten in wenigen Tagen zum Exitus kamen. Ein Patient (Fall 11) gibt ein vor 3 Wochen erlittenes Trauma als den Zeitpunkt an, seitdem die ersten Drüsenschwellungen aufgetreten wären. Wenn es sich nach seinen Angaben hierbei auch um einen Fall auf den Leib handelt, so ist doch der zeitliche Zusammenhang nach den Erfahrungen zu unwahrscheinlich und von der geforderten Begutachtung wurde ein Zusammenhang auch abgelehnt.

Aus den Status läßt sich folgendes feststellen. Von den 8 Patienten zeigen 5 eine mittelstarke Blässe. Von den Drüsenschwellungen wurden am Halse und in den Achselhöhlen viermal bis zu apfelgroßen Tumoren gefunden, Leistendrüsen in 3 Fällen. Bei vieren wurde ein Milztumor festgestellt, der teilweise enorme Größen besaß und bis zur Symphyse und weit über die Medianlinie reichte. Leberschwellungen wurden zweimal beobachtet, waren aber nur gering bis zweifingerbreit, unter dem Rippenbogen zu palpieren. Starke Mundschleimhautveränderungen mit nekrotischen Tonsillen und weißen großen Belägen wurden bei Fall 10 gesehen, der aber alsbald zum Exitus kam. Hautschwellungen im Gesicht in sehr charakteristischer Weise wurden einmal gesehen, ebenfalls bei einem Patienten eine starke Schwellung der rechten Brustwarze, die später auf die andere überging.

Der Blutbefund zeigte folgendes. Der Hb. Gehalt lag in den Grenzen von 45—79%. Bei einem Fall 97% und bei einem weiteren 36%. Letzterer (Fall 14) kam 3 Wochen später zum Exitus.

Er hatte 1,6 Mill. Rote und 3600 Weiße, also ein Uebergang in die aleukämische Form. Bei den anderen Fällen schwankten die Roten im Durchschnitt zwischen 3,5 und 3,7 Mill., einmal 4,7 Mill.. Die Anzahl der Leukozyten war sehr verschieden. Ihre Werte lagen in drei Fällen zwischen 130000 und 265000, bei den anderen 7800 und 25000. Bei der qualitativen Auszählung überragen die großen Lymphozyten, und ihre Werte betrugen 94, 75, 74, 76, 74 und 67%; einmal nur 32%. Die Zellen der myeloischen Reihe verteilten sich folgendermaßen. Polymorphkernige 4—52%, Eos. 2%, Stabk. 2–10%, Monoz. 3–10% und Basoph. 1%.

Von den 8 Fällen, die ins Juliusspital kamen, wird ein (Fall 9) seit 8 Jahren bestrahlt. Sein Zustand ist für die Lage seiner Erkrankung ein zufriedenstellender. Im Spital wurde er noch des öfteren bestrahlt, doch reagierten sein Milztumor und seine Drüsenschwellungen nicht mehr auf Röntgenstrahlen und gingen kaum merklich zurück. Da sein Befinden meist gut war, so ist er auf eigenen Wunsch entlassen worden. Er ist ungefähr ein Jahr später gestorben. In der Klinik kamen 2 weitere Patienten zum Exitus, und zwar einer auf Grund einer Bronchopneumonie mit 60 Jahren und ein anderer innerhalb 3 Wochen an seiner Leukämie.

Die Remissionen, die auf Grund der angewandten Therapie erreicht wurden, waren bedeutend kürzer als bei der myeloischen Form und dauerten höchstens 4—5 Wochen. Von den lymphatischen Fällen sind 6 gestorben, einer lebt noch und bei dem letzten wissen wir den weiteren Verlauf seiner Erkrankung nicht. Die Patienten wurden im Abstand von 3—5 Wochen bestrahlt. Die Bestrahlungen wurden in den meisten Fällen gut vertragen mit Ausnahme von einem, bei dem danach starke Katerbeschwerden auftraten. Im allgemeinen besserte sich der Blutbefund, die Drüsen gingen zurück, die Milz wurde kleiner. Die Dauer der Erkrankung seit dem Erkennen der Leukämie währte im Falle 9 neun Jahre, bei den übrigen bis zu einem halben Jahr und einmal 16 Monate. Beim Falle 15, der heute noch lebt, besteht die Leukämie seit $1^1/_2$ Jahren. In gleicher Weise, wie bei den Myelosen sollen auch hier der klinische Verlauf seit dem Eintritt ins Juliusspital einzeln wiedergegeben werden.

Fall 9.

Wilhelm L.: 50 Jahre. Seit 8 Jahren Leukämie festgestellt und seit 3 Jahren in verschiedenen Serien bestrahlt. Aufn. 15. 12. 27. Befund: Drüsenschwellungen am Unterkiefer, in den Achselh., im Abdomen, Leistendr., Milztumor. Blutst.: Hb. 45%, Rote 3,6 Mill., Leuko. 265000 (Ly. 94%, Poly. 4%). Am 16. 12. Rö-Bestr. der Achselh.. Am 19. 12. Bestrahl. der Achselh. und Unterkieferdr.. Am 19. 12. Leuko. 270000. Pat. fühlt sich vollkommen wohl, nur leichter Husten. Am 22. 12. u. 23. 12. Bestr. der Halsdr. u. Abdominaldr. Blutst.: Leuko. 120300. Patient fühlt sich wohl und wird auf eigenen Wunsch entl.. Er kommt nach 4 Wochen zur Nachbestr.

am 17. 1. 28. Er fühlt sich schlapp, die Drüsen sind größer geworden, starker Hustenreiz. Blutst.: Hb. 50%, Rote 3,7 Mill., Leuko. 220000 (Poly. 4%, Lympho. 95%, Eos. 1%). Am 19. bis 20. 1. Bestr. der Achsel-, Hals- und Bauchdrüsen. Am 20. 1. Leuko. 190000. Wird auf Wunsch entlassen, ist nicht mehr zur Nachbestr. erschienen. Er ist gestorben, Datum doch unbekannt.

Fall 10.

Katharina P.: 60 Jahre. Aufn. am 22. 12. 29. Befund: Blässe, Mundschleimhautblutungen, an den Extrimitäten Petechien, keine Drüsen. Blutst.: Hb. 72%, Rote 3,8 Mill., Leuko. 130000 (viele große Lympho.). Therap.: Arsenferratose, Cardiazol, Digipurat, Pantopon. Täglich höhersteigende Temperatur. Kommt am 5. Tage zum Exitus durch eine Bronchopneumonie.

Fall 11.

Franz B.: 56 Jahre. Aufn. am 24. 7. 31. Befund: Blässe, Hals-, Achsel- und Leistendr.. Großer Milztumor, Leber vergrößert. Blutst.: Hb. 79%, Rote 3,7 Mill., Leuko. 11900 (Poly. 16%, Ly. 76%, Eos. 4%, Stabk. 4%) Am 30. 7. Bestr. der Niere und Milz. Am 30. 7. Blutst.: Leuko. 5400. Am 3. 8. Leuko. 10000 (Poly. 36%, Ly. 58%, Eos. 1%, Ba. 2%, Stabk. 3%). Am 10. 8. Rö-Bestr.. Patient fühlt sich wohler, Milz kleiner. Blutst.: Leuko. 7900 (Ly. 70%, Poly. 25%). Er wird entlassen. Kommt bereits am 20. 8. wieder. Starkes Druckgefühl im Bauch, Milz größer. Blutst. am 20. 8.: Hb. 64%, Rote 3,7 Mill., Leuko. 13000 (Ly. 74%, Poly. 17%, Stabk 2%, Mono. 3%). Bei der Durchleuchtung starke Verschattung im Oberbauch. Er ist am 13. 10. 31. ad exitum gekommen.

Fall 12.

Georg K.: 66 Jahre. Aufn. am 16. 7. 29. Befund: Leber leicht vergrößert, sonst keine Drüsen. Leuko. 7800. Am 30. 7. starkes Nasenbluten. Blutst. am 31. 7.: Hb. 49%, Rote 3 Mill., Leuko. 6300 (Poly. 52%, Ly. 36%, Mono. 10%, Poikiloz. Gr. Ly., Mastzellen). Am 2. 8. ausgedehnte Suggilationen am Rumpf, Beinen und Zahnfleischblutungen. Am 3. 8. Blutst.: Hb. 42%, Rote 2,2 Mill., Leuko. 7200, Blutungsz. 4½ Minuten, Gerinnungsz. 5½ Min. (Poly. 38%, Ly. 42%, Mono. 16%, Eos. 4%). Am 4. 8. wird er auf Wunsch der Angehörigen entl. und stirbt am 7. 10. 29.

Fall 13.

Andreas M.: 72½ Jahre. Aufn. am 14. 10. 31. Befund: Geringe Hals- und Unterkieferdr.. Enorm große Milz, leichte Temperatur (Bronchitis). Blutst : Hb. 70%, Rote 2,5 Mill., Leuko. 25000. (Ly. 67%, Lybl. 9%, Poly. 14%, Stabk. 10%). Am 18. 10. Leuko. 32000. Status nicht verändert. Am 27. 10. Leuko. 25000 (Ly. 61%, Poly. 11%, Lybl. 12%, Stabk. 16%). Anschließend Bestr.. Am 1. 11. nochmals Bestr.. Am 4. 11. Leuko. 12000. Patient steht auf, es geht ihm gut. Am 18. 11. Leuko. 10000 (Ly. 36%, Lybl. 14%, Stabk. 32%, Poly. 16%,

Eos. 2%). Am 7. 12. Leuko. 9000. Am 21. 12. wird Patient zur Pfründe zurückverlegt. Wiederaufn. am 14. 2. 32. Er kommt wegen seiner Bronchitis, die sich verschlimmert hat. Blutst.: Leuko. 10400, Rote 2,6 Mill., Hb. 50%, (Poly. 33%, Ly. 8%, kleine Ly, 55%, Eos. 1%, Uebergangsform. 3%). Am 24. 2. Blutst. idem, Patient gehts besser, er steht wieder auf. Am 6. 3. starke Oedeme der Arme und Beine, Milz kleiner. Am 20. 3. Status der gleiche, Milz schwillt etwas an. Leuko. 9800. Am 23. 3. starke Oedeme der Extr.. Atemnot, Herzschwäche, Milz deutlich größer, Leuko. 28000. Am 30. 3. unter zunehmender Atemnot kommt Patient mit den Symptomen einer Herzlähmung ad exitum.

Fall 14.

Josef F.: 54 Jahre. Aufn. am 26. 5. 30. Befund: keine Drüsen, kein Milztumor, starke Zahnfleischblutungen. Blutstatus: Hb. 36%, Rote 1,6 Mill., Leuko. 3600. Therap.: Frischleber, Arsenferratose. Am 31. 5. Bestrahlung der Milz. Am 8. 6. starker Hustenreiz, Patient verfällt zusehends. Am 15. 6. Blutst.: Hb. 20%, Rote 1,5 Mill., Leuko. 14800. Massenhafte Vorstufen von Ly. und Lybl.. Er kommt am 19. 6. ad exitum.

Fall 15.

Martin K.: 54 Jahre. Aufn. am 15. 4. 31. Befund: Milz und Leber nicht vergrößert, faustgroße Leistendrüsen, kl. Drüs. am Kiefer, Kopf und Ohr. Blutst.: Hb. 97%, Rote 4,7 Mill., Leuko. 12800 (Ly. 74%, Poly. 24%, Eos. 2%). Bestrahlung der Milz und sämtlicher Drüs.. Blutst.: am 23. 4.: Leuko. 9000, (Poly. 33%, Ly. 65%, Eos. 1%, Mono. 1%). Er wird entl.. Die Drüsen waren kleiner geworden und sein Befinden war gut. Nachuntersuchung am 21. 5. 31. Status gebessert, einzelne Drüsen ganz verschwunden. Am 27. 3. Bestr. Von da ab immer ambulant bis heute in Abständen bestr.. Die letzte Serie vom 8. 3. bis 5. 4.. Die Drüsen sind zurückgegangen. Es geht ihm sehr gut und lebt heute noch.

Fall 16.

Friedr. K.: 61 Jahre. Aufn. am 4. 5. 31. Befund: Auf beiden Gesichtshälften und Kieferwinkeldrüsen. Leistendr. Milztumor. Blutst.: Hb. 74%, Rote 3,4 Mill., Leuko. 166800 (Ly. 96%, Poly. 4%). Am 5. 5. Bestr. der Stirne, Parotis und Milz, außerdem Solarson subkutan. Am 9. 5. nochm. bestr.. Dann auf eigenen Wunsch entl.. Er ist nicht mehr zur Nachbestr. erschienen und über den weiteren Verlauf wissen wir nichts.

Von den akuten Formen wurden in derselben Zeit 4 Fälle beobachtet, davon 3 zur lymphatischen und einer zur myeloischen Form gehörte. Letzterer verlief als eine reine Myeloblastenleukämie unter den schwersten septischen Erscheinungen in wenigen Tagen tödlich. Von den akuten Lymphämien verlief eine in 14 Tagen, die beiden anderen ungefähr in 2 Monaten tödlich. Der Verlauf der

akuten Formen ist ebenfalls sehr charakteristisch. Besonders hervorzuheben ist das Alter der einen lymphatischen Leukämie (Fall 20), welches mit 1½ Jahren sehr selten gefunden wird. Der Krankheitsverlauf der akuten Formen war folgender:

Akuter myeloischer Fall:

Fall 17.

Lotte St.: 15 Jahre. Aufn. 26. 3. 27. Anamnese: selbst als Kind nie ernstlich krank gewesen. Vor 7 Wochen mit Schüttelfrost erkrankt, hohem Fieber bis zu 39° und Gelenkschwellung. 10 Tage später Mandelentzündung mit Zahnfleischblutungen; diese werden stärker und sind kaum zu stillen. Einlieferung, da sich der Zustand verschlimmert. Gelenkschwellung und Angina gehen zurück, jedoch verfällt Patientin immer mehr. Temperatur geht hoch, der Puls geht rauf, starke Schüttelfroste. Status: Trotz gutem Ernährungszustand und kräftiger Entwicklung sehr starke Blässe. Zahnfleisch stark nekrotisch und überall Blutgerinnsel. Einzelne kleine Halsdr.. Abdomen stark aufgetrieben, Leber und Milz nicht palpabel. Blutst.: Hb. 34%, Rote 1,7 Mill., Leuko. 220 000 (Poly. 3%, Ly. 7%, Mono. 2%, und Myelobl. 88%). Der Allgemeinzustand ist so schlecht, daß sie nur rektal ernährt werden kann. Dazu Uterusblutungen, Zahnfleischblutungen, die immer stärker werden. Auf Wunsch und Verantwortung des Vaters Bluttransfusion. Puls wird immer kleiner, nach 3 Tagen Exitus.

Akute lymphatische Fälle:

Fall 18.

Josef Sch.: 14 Jahre. Aufn. am 22. 9. 32. Anamnese: Früher selbst nie ernstlich krank. Seit 3 Wochen Druck im rechten Oberbauch. Sonst keine Beschwerden. Status: Starke Blässe. Zahnfleisch- und leichte Gaumenblutungen, kleine Drüs. am Kieferwinkel und in der Achselhöhle. Abdomen vorgewölbt, links eine große blaurot verfärbte Stelle. Milztumor bis zum Nabel reichend. Leber 2—3 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten. Temperatur 37,4° abends 39°. Blutst.: Hb. 45%, Rote 2,3 Mill., Leuko. 92 000 (kl. Ly. 63%, gr. Ly. 9%, Lybl. 8%, Poly. 19%, Uebergangsst. 1%). Während der 3 Wochen, wo der Patient im Spital bleibt, wird der Verlauf trotz aller Bestr. und spezif. Therapie immer ungünstiger. Der letzte Blutst.: Hb. 20%, Rote 950 000, Leuko. 77 000. Während des ganzen Aufenthaltes stets starkes Nasenbluten, das kaum zu stillen war. Er wird auf Wunsch entlassen, stirbt aber später auf dem Heimwege.

Fall 19.

Josef B.: 8 Jahre. Aufn. am 1. 3. 29. Anamnese: Bisher nicht krank gewesen. Seit 8 Tagen Husten mit zunehmender Blässe. Auffallende Müdigkeit, kein Fieber. Status: Auffallend blasser Junge, keine Zahnfleischveränderungen, bohnengroße Drüsen am Halse und in den Leisten. Leber und Milz stark vergrößert. Blutst.: Hb. 22%, Rote 960 000, Leuko. 4 800, (Poly. 5%. Ly. 75%, Lybl. 15%, Myeloz. 3%). Blutungsz. 8 Min. Während des Aufenthaltes in der

Klinik immer Temp. bis 38°. Oefters Nasenbluten. Am 6. 3. Puls erhöht, sonst Allgemeinzustand unverändert. Blutst. Hb. 18%, Leuko. 4100 (Poly. 17%, kl. Ly. 50%, Lybl. 28%). Eine Bestr. kam wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht in Frage. Er wird auf Wunsch des Vaters entlassen. Er ist zu Hause gestorben, Datum unbekannt.

Fall 20.

Liselotte Sch.: 1½ Jahre. Aufn. 11. 2. 31. Anamnese: Bisher nicht krank. Seit Mitte Jan. übler Mundgeruch und starke Schmerzen. Nach 8 Tagen Mandelentzündung. Temp. 38,7°. Schluckbeschwerden. Anfang Febr. gangränezierende Angina. Temp. 38° abends 39°. Es bekam Diphtherieserum 10000 AE. Am 11. 2. 31. Aufnahme ins Juliusspital. Am 19. 2. fieberfrei. Am 25. 2. Leuko. 13000, am 27. 2. Leuko. 30000, am 28. 2. Leuko. 50000. Dann verlegt in die Kinderklinik am 1. 3. Blutst. Rote 2 Mill., Leuko. 25000 (Ly. 70%, Lybl. 27%, Poly. 3%). Blutpl. 62000. Ther. Rö-Bestr. der Tonsillen, Bluttransfusion von 150 ccm. Außer leichtem Frösteln gut vertragen. Am 4. 3. Zustand etwas besser, Temp. 39,5°. Rö-Bestr. der Tonsillen. Bluttransfusion von 200 ccm. In den folgenden Tagen verschlechtert sich der Zustand sehr. Die Nahrungsaufnahme wird schwieriger, die Nekrose des Rachens ist auch auf die linke Tonsille übergegangen. Das Zäpfchen ist fast ganz zerstört. Extreme Blässe, beginnende Oedeme, und im Gesicht und Bauch Petechien. Nochmals Bestrahlungen. Blutst.: Rote 1,6 Mill., Leuko. 16000 (Ly. 87%, Lybl. 7%, Poly. 4%). Am 7. 3. Status derselbe, Atmung immer schwerer zunehmende Oedeme. Auf Wunsch wird das Kind entlassen. Am 8. 3. Exitus.

Die Besprechung der Therapie dieser angegeben Fälle, ist teilweise bei ihrer Besprechung selbst schon erwähnt worden. Sie ist im Großen und Ganzen nach den Richtlinien ausgeführt worden, die denen in der Literatur erwähnten entsprechen. Neben der Behandlung der Nebenbefunde, die hier weniger von Interesse ist, bestand sie hauptsächlich in einer kombinierten Arsen- und Röntgentherapie. Die Applikation richtete sich nach dem Allgemeinbefinden und dem Blutstatus der Patienten. Die Röntgendosen wurden im allgemeinen sehr niedrig gehalten. Es wurde in einzelnen Serien je nach Fall in Abständen von 8 Tagen bestrahlt. Die Stärke der einzelnen Dosis betrug meist 1–6 HED. Nur bei den Fällen die schon länger bestrahlt wurden, und bei denen sich das refraktäre Stadium schon langsam bemerkbar machte, wurden stärkere Dosen genommen. Ganzbestrahlungen sind nicht ausgeführt worden.

Faßt man zusammen, dann kann der Erfolg der Therapie bei den oben angegebenen Fällen als recht gut bezeichnet werden, der besonders bei den chronisch myeloischen Formen Remissionen bis zu 7 Monaten erzielte. Wenn bei den Lymphämien ein Erfolg der Therapie nicht so stark ins Auge fällt, so ist das erstens auf die größere Bösartigkeit dieser Formen und auch auf das hohe Alter dieser Patienten zurückzuführen, das schon leichter einen herabgesetzten Gesundheitszustand mit sich bringt.

Literaturangabe.

1. Matthes, M.: Lehrbuch der Differentialdiagnostik innerer Krankheiten. S. 741 u. ff., S. 52 u. ff.
2. Morawitz, P.: Die Blutkrankheiten. S. 31 u. ff.
3. Nägeli,: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. S. 370 u. ff.
4. Isaac, Simon: Handbuch der ärztlichen Begutachtung Bd. 2.
5. Handbuch der inneren Medizin 4. Band. S. 162, u. ff.
6. Hülse, W.: Zur infektiösen Aetiologie der Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 667–676. (1931).
7. Battaglia, Filippo: Sulle malattie sistemiche deglix organi emopoetici. Una comparazione delle emopatie umane con quelle trasmissibili del pollo. Arch. Sci. med. 53, 163–187. (1929)
8. Thomsen, Oluf, u. J. Engelbreth-Holm.: Experimentelles Hervorrufen von leukotischen Zuständen bei Hühnern. Acta. path. scand. 8, 121–184. (1931).
9. Crank, R., P., and J. Furth.: Fate of leucemic blood of fowls after transfusion. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 987–989, (1931).
10. Stubbs, E., L., and J. Furth.: Relation of age and breed to susceptibility in leucosis fowls. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 986—987 (1931).
11. Furth, J.: On the resistance and filterability of the agent transmitting leucosis. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 985–986 (1931).
12. Furth, J.: Observation with a new transmissible strain of the leucosis (leucemia) of fowls. J. of. exper. 53, 243– 267 (1931).
13. Richter, Maurice M., and E. C. Mac. Dowell.: The experimental transmission of leucemia in mice. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 362—364 (1929).
14. Slye, Maud.: The relation of heredity to the occurrence of spontaneous leucemis, pseudoleukemia and allied diseases in mice: Preliminary report. Studies in the indicence and inheritability of spontaneous tumors in mice. J. Canc. 15, 1361—1386 (1931).
15. Lignac, G. O. E.: Leukämie als Geschwulst betrachtet. Nederlandsch maandschr. v. geneesk. Jg. 14, Nr. 1, S. 10—21 (1927).
16. Jugenburg Anna und K. Tschotschia.: Neue Ergebnisse zum Verständnis des Leukämieverlaufes. Strahlenther. 41, 86–100 (1931).

17. Gulland, G. Lowell.: Difficulties in the diagnosis of leucemia. Brit. med. journ. Nr. 3368, S. 108—110 (1925).
18. Ricitelli, L. ed. E. Ragnoth.: Sulla leucemia famigliare. Ann. d. fac. di. med. e chir. Bd. 30, S. 25—53 (1927).
19. Büngeler, Walter.: Angeborene Leukämie. Frankf. Z. Path. 41, 257—264 (1931).
20. Edelmann, Adolf.: Ueber einen Mikroorganismus bei einem Fall von Myeloblastenleukämie. Wien. klin. Wschr. 1931. 1. 37—39.
21. Curschmann Hans.: Ueber den Ausbruch akuter u. chron. Leukämien nach Entfettungskuren. Klin. Wschr. Jg. 6, Nr. 6 S. 245—248 (1927).
22. Jugenburg, Anna, u. K. Cocia.: Neue Angaben zum Verständnis des Leukämieverlaufes. Vestn. Rentgenol. 8, 299—310, (1930).
23. Lüttschwager: Untersuchungen über die Leukämie der Hühner. Arch. Tierheilk. 62, 551—556 (1931).
24. Krebs, Carl, Hans, Chr. Rask-Nielsen u. Aage Wagner.: Lymphatische Leukosen bei der weißen Maus. Nord. med. Tidskr. 3, 17—21 (1931).
25. Furth, J., and M. Strumia: Studies on transmissible lymphoid leucemia of mice. J. of exper. Med. 53, 715—773 (1931).
26. Müller, Friedr.: Ueber Leukämie und verwandte Krankheiten. Münch. Med. Wschr. 1931, 1, 400—404, u. 438—444.
27. Stransky, Eugen.: Beiträge zur klinischen Hämatologie des Säuglingsalters. 9. Mitteilung. Ueber akute lymphatische Leukämie im frühen Kindesalter. Z. Kinderheilk. 49, 659—666 (1930).
28. Margolis, Harry M.: The thymus gland in lymphatic leucemica. Its bearing on the histogenesis of the small thymic cells. Arch. of Path. 9, 1015—1026 (1930).
29. Stern, R.: Zur Behandlung des leuk. Priapismus. Fortschr. Ther. 5, 349—350 (1929).
30. Krause, Paul.: Zur Röntgentherapie des leuk. Priapismus. Strahlenther. 31, 125—134 (1928).
31. Trömmer, Ernst, u. Fr. Wohlwill.: Ueber Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere der Hirnnerven, bei Leukämie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 100. S. 233—259 (1927).
32. Holboll, S., A.: Untersuchungen über den Grundumsatz bei Patienten mit Leukämien und Lymphogranulomatosen. Acta. med. scand. 72, 326—347 (1929).
33. Warschawskaja, B. B.: Der Stoffwechsel bei lymph. u. myel. Leukämie und seine Veränderung unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen. Fortsch. Röntgenstr. 39, 458—468 (1929).
34. Saragea, T., et V. Walter.: Essais opothérapiques avec extrait lymphatique dans la leucémie myélogène chronique. Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest 11, 134—136 (1929).
35. Boikan, W., Sclair.: Leucemic changes of the gastro-intestinal

tract. Arch. int. Med. 47, 42—57 (1931).
36. Ikeda, Kano.: Gastric manifestions of lymphatic aleukemia. Amer. J. clin. Path. 1, 167–185 (1931).
37. Zara, Eustachio.: Ricerche sulla quantità di glutation nel sangue dei leucemici. Gaz. intern. med. chir. 39, 109–118 (1931).
38. Piazza, Manlio.: Ricerche sulla leicolosi spontanes e provocata nei leucemici. Tentativi di autoemotractamento Policlinico Sez. med. 38, 116—138 (1931).
39. Groat, William A.: Mitosis in myeloblatts in peripheral blood. Amer. J. med. Sci. 180, 607—608 (1930).
40. Jagić, N., u. G. Spengler: Radiumtherapie bei Blutkrankheiten. Wien. klin. Wschr. 1930, I, 705—708.
41. Dorney, Hal, S. G. Major and I. F. Noble: Leucemoid blood pictures of the myeloid type. Fol. haemat. 41. 493—511 (1930).
42. Rikl, A.: Unsere Erfahrungen über den Erfolg der Milzbestrahlung bei chron. myel. Leukämie. Med. Klin. 1930, 1, 831—893.
43. Gloor, W.: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. med. Wschr. 1930, 1, 1096–1098.
44. Pearce, Raymond M.: Acute lymphocytic leucemia Recovery after intremuscular injections of dog spleen. Brit. med. J. Nr. 3633, 282—283, (1930).
45. Halle, Herbert.: Zoster u. Leukämie, nebst Bemerkungen über die Provokation leukämischer Infiltrate in der Haut. Ar. f. Derm. 159, 238—249, (1930).
46. Kovacs, K., und L. v. Varja.: Beiträge zur Strahlenbehandlung der Leukämie. Ther. Gegenw. 71, 394–398 (1930).
47. Memenov, M.: Unsere neue Methode der Röntgenbehandlung der Leukämien. Vestn. Renigenol. 8, 311–317 (1930).
48. Wallbach, Günther.: Untersuchungen über die unterschiedliche Wirkung einiger leukozytenvermindernder Substanzen. Z. exper. Med. 68, 621–655 (1929).
49. Sengsfeld, Walter.: Cerebrale Erscheinungen bei myeloischer Leukämie, bedingt durch Viskositätsverminderung. Jb. Kinderheilk. 126, 289–306 (1930).
50. Gosia, Renate.: Influenza della radiotherapia sull'esito della leucocitosis adrenalinica nelle leucemie. Policlinico Sez. med. 37, 128—160 (1930).
51. Blaschy, Roman.: Polyneuritisähnliche Krankheitsbilder bei Leukämie. Münch. Med. Wschr. 1929, 2, 2166–2167.
52. Rössle, R.: Lymph. Leukämie ohne Systemerkrankung der Lymphknoten. Virschows Arch. 275, 310–329 (1930).
53. Holboll? S. A.: Ueber den Grundumsatz bei Leukämie und Lymphogranulomatose., Ugeskrift f. Lager Jg. 90, Nr. 14, 311—319 (1928).
54. Dautwitz, Fritz.: Die Radiumbehandlung bei Erkrankungen der

Blutbildungsstätten. Wien. klin. Wschr. Jg. 41, Nr. 2, S. 62—64 (1928).
55. Freund, Franz.: Zur Histo-Biologie der myelo. Leuk. bei Röntgenbehandlung. Klin. Wschr. Jg. 7, Nr. 21, 977—978 (1928).
56. Szilard, Paul.: Studies on leukemia. 2. Concerning the action of Roentgen rays. Americ. journ. of the med. science Bd. 173, Nr. 3, 348—353 (1927).
57. Dautwitz, Fritz: Beobachtungen während der Jahre 1912—1924 bei der Radiumbestrahlung von 30 chron. Leukämien. Strahlenther. Bd. 23, H. 1., 107—135 (1626).
58. Dalla Torre, Giacomo.: Corpi di Auer in un caso di mielosi leucemica acuta. Arch. Path. e Clin. med. 10, 206—217 (1930).
59. Rille.: Hauterkrankungen bei Leukämie. Dermat. Wschr. 1930, I, 46—49.
60. Nägeli.: Behandlung der Anämien und Leukämien. Z., ärztl. Fortbild. 27, 210—213 (1930), Wien. med. Wschr. 1930, I, 457—460.
61. Marino, S.: Ricerche biochimiche nel sangue dei leucemici. Contributo allo studio delle variazioni quantitative dei lipoidi nelle leucemie. Arch. Farmacol. sper. 53, 17—52 (1931).
62. Misao, T., S. Tomida und M. Ishizawa: Ueber den Einfluß der Milzexstirpation auf die Antikörperbildung, sowie über die Antikörperbildungskraft bei Leukämie. Fukuoka-Ikwadaigako-Zasshi 24, 45—46 (1931).
63. Dale, T.: Eine neue Methode der Röntgenbehandlung der Leukämie. Acta. radiol. (Stockh.) 12, 263—286 (1931).
64. Mc. Alpin, Kenneth R., Ross Golden and Katharine S. Edsall.: The Roentgen treatment of chronic leucemia. Amer J. Roentgenol. 26, 47—65 (1931).
65. Bardachzi, Franz, Richard Ebstein u. Ernst Fiedler.: Zur Behandlung der chronischen Leukämie. Med. Klin. 1931, 2, 1671—1674.
66. Grosser, Richard.: Beitrag zur Pathogenese der akuten Leukämien. Z. Kinderheilk. 51, 294—308 (1931).
67. Bielschowsky, Franz.: Ueber einige Urinbefunde bei myeloischer Leukämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 427—428 (1931).
68. Brogsitter, Ad. M., und A. Schmidt-Ott: Ueber den Eiweißstoffwechsel bei Leukämien im Stickstoffminimumversuch. Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 1—23 (1931).
69. Silberberg, M., und K. Vogt.: Untersuchungen über die Umwandlungen der farblosen Blutzellen bei lymphatischer Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 110—122 (1931).
70. Forkner, Claude E., and T. F. Mc. Nair Scott: Arsenic as a therapeutic agent in chron. myel. leukemia. Prelim. rep. J. amer. med. Assoc 97, 3—5 (1931).
71. Labbé, Marcel, Raoul Boulin, et Mircea Petresco.: Intérêt de la spléno contration adrénalnique dans le diagnostic de certaines

formes de leucémies aiguës. C. r. Soc. Biol. Paris 107, 657—659 (1931).
72. Labbé Marcel, Mircea Petresco et Maksymiljan Fabrykant.: Le taux du phoshpore sanguine et de ses différentes formes dans les leucémies et les anémies. C. r. Soc. Biol. Paris 107, 1087—1089 (1931).
73. Greppi, Enrico, ed Ercole Buccianti: La pletora plasmatica nelle leucemie. Observacioni sui rapporti fra splenectomia e volume del plasma. Minerva med. (Torino) 1931, I, 897—903.
74. Hülse, W.: Zur infektiösen Aetiologie der Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 667—676 (1931).
75. Nemenow, M.: Neue Wege bei der Leukämiebehandlung. Strahlenth. 41, 77—85 (1931).
76. Patrassi, G.: Zerstörungsvorgänge am Skelet im Verlauf leukämischer Erkrankungen Beitr. path. Anat. 86, 643—662 (1931).
77. Decastello, Alfred.: Empirik u. Theorie der modernen Behandlungsmethoden bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Med. Klin. 1931, 907—911.
78. Isaacs, Raphael: Blood changes in the leucemias and the lymphomata and their bearing on Roentgen-therapy. Amer. J. Roentgenol. 24, 648—656 (1931).
79. Nyström, Bruno.: Zur Kenntnis der chronischen Leukämie und ihrer Behandlung. Erfahrungen an 87 röntgenbestrahlten Fällen chron. myel. und lymph. Leukämien. Finska Läk. sällsk. Hdb. 73, 247—295 (1931).
80. Hoffmann, Carl Johann.: Zur Salversanbehandlung der Leukämien. Ther. der Gegenw. Jg. 66, 276—278, (1925).
81. Buckmann, Thomas E., Geneva A. Daland and Margaret Weld: The blood phosphorus in chronic myelogenous leukemia, especially as influenced by Roentgen-ray therapy. Arch. of intern. med. Bd. 35, 3, 389—401 (1925).
82. Minot, George R, and Thomas E. Buckmann.: The blood platelets in the leukemias. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 169, 477—485 (1925).
83. Decastello, A.: Akute Leukämie und Sepsis. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 11, 217—244 (1925).
84. Watt, W. L. and J. Carter Braine: A. study of the effect of deep therapy on the blood in leukämia. Lancet Bd. 208, S. 6—10 (1925).
85. Piney, A.: The neoplastic nature of the leucemic process. Americ. journ. of the med. sciences Bd. 169, 691—696 (1925).
86. Tommaso, Lucherini: Tentativo di cura della leucemia con inoculazione di sangue infetto di „Plasmodium vivay". Policlinico, sez. prat. Jg. 32 H. 50, 1745—1747 (1925).
87. Kwasniewski, St., u. N. Henning.: Die akuten Leukämien. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 103, 189—210 (1926).
88. Ridle, Matthew, and Cyrus C. Sturgis.: Basal metabolism in

chronic. myel. leukemia. Arch. of intern. med. Bd. 39, 2, 255—274 (1927).
89. Rosenow, Georg.: Ueber die Behandlung der Leukämie mit Impfmalaria. Dtsch. med. Wschr. Jg. 53, 617—618, (1927).
90. Tomanek. Ferd.: Ueber die Resultate der Leukämiebehandlung mittels prolongierter Bestrahlung. Strahlenth. Bd. 25, S. 694—696 (1927).
91. Bardachzi, Franz.: Zur Leukämiebehandlung. Strahlenth. Bd. 25, S. 741—744 (1927).
92. Teschendorf, W.: Ueber Bestrahlungen des ganzen menschlichen Körpers bei Blutkrankheiten. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 36, 71—72 (1927).
93. Lecène, P. et Ch. Aubertin: La splénectomie dans la leucémie myéloide. Presse méd. Jg. 36, Nr. 4, 49—50. (1928).
94. Forni, Gherardo und Bruno Botta: Considerazioni sopra un caso di leucemia mieloide trattato mediantesplenectomia. Bull. d. scienze med. Bd. 6 S. 27—38 (1928).
95. Petri,Svend.: Ueber das intravaskuläre Vorkommen der Megakaryozyten beim Menschen, bei Fällen von myeloischer Leukämie. Bibliothek f. Laeger Jg. 120, S. 93—136 (1928).
96. Parker jr. Frederic, and C. P. Rhoads.: Some observations on incubated leucemic bloods. Americ. journ. of pathol. Bd. 4, S. 167—180 (1928).
97. Holzknecht, Guido.: Beitrag zur Therapie der Leukämien. Ther. d. Gegenw. Jg. 68, S. 254—256 (1927).
98. Brown, William L.: Radium in the treatment of leukemia. Amer. journ. of roentgenol. a. radium therapy Bd. 19, S. 15—20 (1928).
99. Schottmüller, H.: Beziehungen zwischen Leber- und Blutkrankheiten. Verh. Ges. Verdgskrkh. 96—131 (1929).
100. Bertheau, Hellmut: Erfolgreiche Anwendung von Neosalversan bei leuk. Tonsillennekrose. Med. Klin. 1928, 2, 1945 1947.
101. Gosio, Renato.: Comportamento della „curva leucocitaria" nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e portere leucolitico del siero di sangue. Policlinico. Sez. med. 36, 346—367 (1929).
102. Timofejewsky, A. D. und S. W. Benewolenskaja: Neue Beobachtungen an lymphoiden Zellen der myeloiden und lymphatischen Leukämie in Explantationsversuchen. Arch. exper. Zellforsch. 8, 1—34 (1929).
103. Stüber, Katherina: Ueber den Gaswechsel und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Leukämien und Pseudoleukämien. Z. klin. med. 111, 214—232 (1929).
104. De Lisi, Lionello: Sulle complicazio nervose periferiche delle leucemie. Riv. Neur. 2, 461—474 (1929).
105. Thums, K.: Zur Klinik der akuten Leukämien und der leukämischen Reaktionen. Z. klin. Med. 112, 452—467 (1929).

106. Bensis, W., et A. Contomercos: Essai d'autohémothérapie dans deux cas de leucémie chron. un cas de leucémie myéloide et lymphatique. Sang 4, 49—53 (1930).
107. Nicolau, C. T. et P. Stoenescu: L'action de L'auto sérum irradié in vitro vis-à-vis des leucocytes. Essai de traiter les leucémies avec auto-sé-sérum irradié. Bull. Soc. méd. Hp. Bucarest 13, 4—11 (1931).
108. Gloor, W.: Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukämie. Münch. Med. Wschr. 1930, O I, 1096—1098.
109. Katsura, Shigetsugu: Biologische Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und die Milz. Ueber die Veränderungen des Blutbildes nach der Röntgenbestrahlung der Milz. Tohoku J. exper. Med. 16, 241—259 (1930.)
110. Hallauer, C.: Ueber den Nachweis leukozytärer Reizstoffe im leukämischen Menschenblut. Z. exper. Med. 76, 577—586 (1931).
111. Petri, Svend: Familiäres Vorkommen von Leukose. Acta. med. scand. 74, 532—537 (1931).
112. Jackson jr., Henry, Frederic Parker jr., George P. Robb and Helen Curtis: Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues, 3. A case of acute leukemia with a fife month remission. Fol. hämat. 44, 30—37 (1931).
113. Teschendorf, Werner: Ueber Röntgen-Totalbestrahlungen. Dtsch. med. Wschr. 1931 2, 1445—1448.

Lebenslauf!

Am 21. November 1907 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Josef Issels und seiner Frau Adele Issels, geb. Heinen, zu M.Gladbach geboren. Von Ostern 1914 bis 1917 besuchte ich die Vorschule, die dem hiesigen Realgymnasium angeschlossen war. Dann trat ich in Sexta ein. Ab Untersekunda ging ich aufs Realgymnasium über, wo ich im Jahre 1927 mein Abiturium machte. Von dieser Zeit an besuchte ich die Universitäten Freiburg, Bonn, München, Rostock, Wien, Düsseldorf und Würzburg, um mich dem medizinischem Studium zu widmen. Im Juli 1929 bestand ich in Bonn mein Physikum und im Dezember 1932 in Würzburg mein medizinisches Staatsexamen, wo ich auch zu promovieren gedenke.

M.Gladbach, den 28. Dezember 1932.

Josef Issels.

Herrn Prof. Dr. Foerster danke ich bestens für die Stellung des Themas.